

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-238418

(43)Date of publication of application : 27.08.2003

(51)Int.Cl. A61K 31/7076
A61K 31/7084
A61P 25/04
A61P 25/06
A61P 29/00
C07H 19/20
C07H 19/207

(21)Application number : 2003-025923 (71)Applicant : INSPIRE PHARMACEUTICALS
INC
(22)Date of filing : 03.02.2003 (72)Inventor : YERXA BENJAMIN
PETERSON WARD M
CREAN CHRISTOPHER S

(30)Priority

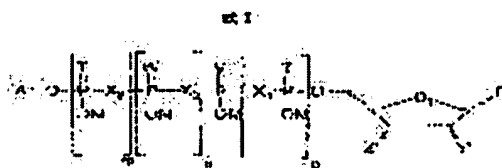
Priority number : 2002 353213 Priority date : 01.02.2002 Priority country : US

(54) METHOD FOR CURING PAIN

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a pain curing method.

SOLUTION: The pain curing method comprises the administration of a pharmaceutical composition containing an effective amount of a P2X receptor antagonist. The method is useful for mitigating various pains such as traumatic pain, neuropathic pain, visceralgia and disease-relating pain. The especially useful P2X receptor antagonist for the method is a mononucleoside- polyphosphate derivative of general formula I or a dinucleoside-polyphosphate derivative. The compound can be used singly for the treatment of



pain or used in combination with other treating agent or an auxiliary treatment generally used for the treatment of pain to improve the pain mediating effect on the treating subject necessitating the pain-curing treatment.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 24.01.2006

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-238418

(P2003-238418A)

(43) 公開日 平成15年8月27日 (2003.8.27)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
A 6 1 K 31/7076		A 6 1 K 31/7076	4 C 0 5 7
	31/7084	31/7084	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/04		A 6 1 P 25/04	
	25/06	25/06	
	29/00	29/00	

審査請求 未請求 請求項の数27 O L 外国語出願 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-25923 (P2003-25923)	(71) 出願人	500297524 インスパイアー ファーマシューティカルズ, インコーポレイティド アメリカ合衆国, ノース カロライナ 27703, ダーハム, エンペラー プールバード 4222, スイート 470
(22) 出願日	平成15年2月3日 (2003.2.3)	(72) 発明者	ベンジャミン ヤーザ アメリカ合衆国, ノースカロライナ 27607, ローリー, バーナムウッド ロード 3119
(31) 優先権主張番号	60/353213	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬 (外4名)
(32) 優先日	平成14年2月1日 (2002.2.1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 痛みの治療方法

(57) 【要約】

【課題】 痛みの治療方法の提供。

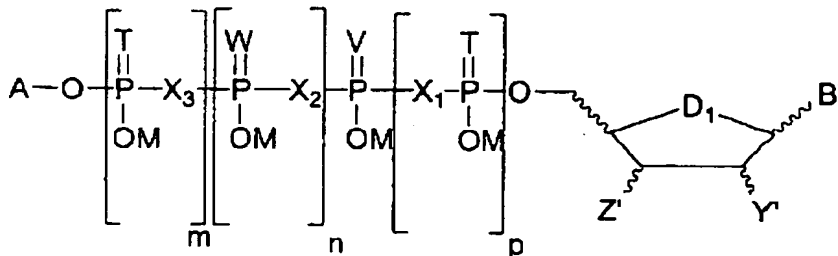
【解決手段】 本発明は、痛みを治療する方法に向けられる。前記方法は、有効量のP2X受容体アンタゴニストを含む医薬組成物を対象に投与することを含む。本発明の方法は、痛み、例えば外傷性の痛み、神経障害性の痛み、臓器の痛み、及び病気に関係した痛みの軽減に有用である。本願発明に特に有用なP2X受容体アンタゴニストは、一般式 I のモノヌクレオシド・ポリホスフェート誘導体か、又はジヌクレオシド・ポリホスフェート誘導体である。当該方法の化合物は、痛みの治療のために単独で使用されうる。当該方法の化合物は、痛みの治療に一般に使用される他の治療剤又は補助療法と併用され、その結果、このような治療を必要とする対象における全体的な痛み軽減効果を高めることもできる。

(2)

【特許請求の範囲】

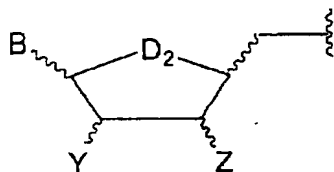
【請求項1】 以下の式 (I) :

* 【化1】

*
式 I

{式中: X_1 , X_2 , 及び X_3 は、独立に酸素、メチレン、モノクロロメチレン、ジクロロメチレン、モノフルオロメチレン、ジフルオロメチレン、又はイミドであり; T , W , 及び V は、独立に酸素又は硫黄であり; $m=0, 1$, 又は 2 ; $n=0$ 又は 1 ; $p=0, 1$, 又は 2 ; $m+n+p$ の合計が、 $0 \sim 5$ であるとき; 各 M は、独立に水素、又は医薬として許容される無機若しくは有機的な対イオンであり; $A=M$, 又は A は、以下に定めるヌクレオシド残基であり;

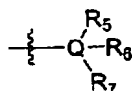
【化2】



かつ、フラノース又は炭素環の5'位を介してホスフェート鎖に連結し; Z は、 H , F , 又は OR_1 であり; Z' は、 H , F , 又は OR_3 であり; Y は、 H , F , 又は OR_2 であり; Y' は、 H , F , 又は OR_4 であり; R_1 , R_2 , R_3 , 及び R_4 は、独立に H , 又は式 (II) 及び/又は式 (III) による残基であり; 但し、 $A=M$ のとき、 Y' 及び Z' の少なくとも一方が、式 (II) の規定を受けて OQ ($R_5R_6R_7$) に相当するか; 又は Y' 及び Z' が、一緒に式 (III) に定める環を形成し; さらに但し、 A がヌクレオシドのとき、 Y , Y' , Z , 又は Z' の少なくとも1が、式 (II) の規定を受けて OQ ($R_5R_6R_7$) に相当するか; 又は Y と Z , 若しくは Y' と Z' のいずれかが一緒に式 (III) に定める環を形成し; D_1 及び D_2 は、独立に O 又は C であり;

【化3】

式 II

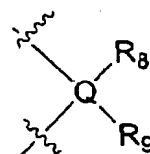


式中: Q は、炭素原子であり; R_5 , R_6 , 及び R_7 は、独立に H , F , アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリ

ール、置換されたアラルキル、又はヘテロ環式環部分であるか; 又は R_5 及び R_6 は、酸素を結合したとき式 (II) により規定される部分がエーテルであるような4~7員の炭素環式、若しくは複素環式の環と一緒に形成するか; 又は R_5 及び R_6 は一緒に、 Q に二重結合した酸素又は硫黄であり、そして R_7 は、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、置換されたアラルキル、アリール、又は酸素を結合したとき式 (II) により規定される部分がエーテルであるような4~7員の複素環式環若しくはチオエステルであるか; ただし、 R_5 と R_6 が一緒に酸素であり、そして $A=M$, 及び X_1 =酸素であるとき、 R_7 はベンゾイルベンゾイルではない; 又は R_5 及び R_6 は一緒に、 Q に二重結合した酸素又は硫黄であり、そして R_7 は、アミノ、又は1基若しくは2基置換のアミノであるか、ここで、上記置換基は、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、置換されたアラルキル、又は置換されたアリールであるか、あるいは、ここで、窒素の上の置換基が、酸素を結合したとき式 (II) により規定される部分がカルバメート若しくはチオカルバメートであるような4~7員の複素環式環を形成する; 又は R_5 及び R_6 は一緒に、 Q に二重結合した酸素又は硫黄であり、そして R_7 は、アルコキシ、シクロアルコキシ、アラルキルオキシ、アリールオキシ、置換されたアラルキルオキシ、又は置換されたアリールオキシであり、ここで酸素を結合したとき式 (I) により規定される部分がカーボネート若しくはチオカーボネートであり;

【化4】

式 III



式中の R_1 と R_2 及び/又は R_3 と R_4 は、一緒に Q を形成し; Q は、炭素原子であり; R_8 と R_9 は、 Q に二重結合した酸素若しくは硫黄であり、環式カーボネート若しくはチオカーボネートを形成するか、又は R_8 と R_9 は、環内の置換の

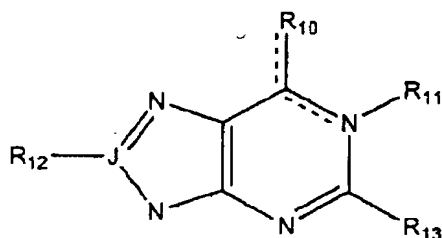
(3)

3

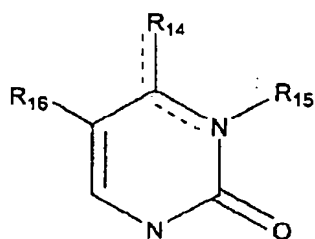
有無、不飽和の有無、及びヘテロ原子の有無にかかわらず4~7員環を一緒に形成することができるか；ただし、A=M、及びX₁=酸素であるとき、上記の環は、置換基として2未満のニトロ基しか持つことができない；又はR₈は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、置換されたアラルキル、又は複素環であり；R₉は、Qがアセタール、ケタール、又はオルソ・エステルの一部であるような、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、置換されたアラルキル、複素環、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルキルオキシ、アリールオキシ、置換されたアラルキルオキシ、又は置換されたアリールオキシである；B及びB'は、独立に、それぞれその9-若しくは1-位を介して糖に連結する式 (IV) 又は (V) によるプリン又はピリミジン残基であり；

【化5】

式IV



式V



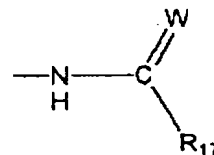
式中：R₁₀及びR₁₄は、独立にヒドロキシ、オキシ、アミド、メルカプト、アルキルチオ、アルキルオキシ、アリールオキシ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、アラルキルアミノ、アリールアミノ、ジアラルキルアミノ、ジアリールアミノ、N-アルキル-N-アリールアミノ、又はジアルキルアミノであるか、ここでアルキル及び/又はアリール基が、場合により連結し複素環を形成する；又はR₁₀及びR₁₄は、独立に式 (VI) によるアシルアミノであるか；又はR₁₀又はR₁₄がその最初の原子として窒素を持つとき、R₁₀とR₁₁又はR₁₄とR₁₅は、一緒に5員の融合イミダゾール環、上記R₅-R₉について記載のとおり、場合によりエテノ化合物のイミダゾール環は、置換されたか又は置換されていないアルキル、シクロアル

4

キル、アラルキル、又はアリール部分により置換され；Jは、炭素又は窒素であり、ただしJが窒素であるとき、R₁₂は存在しない；R₁₁は、水素、0であるか、又は不存在であり；存在するとき、R₁₂は、水素、アルキル、アジド、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ若しくはアラルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ若しくはアラルキルオキシ、スルフィドリル、アルキルチオ、アリールチオ若しくはアラルキルチオ、又はω-X (C₁₋₆アルキル) Gであり、上記式中のXは、置換されたか又は置換されていないアミノ、メルカプト、ヒドロキシ又はカルボキシルであり、かつ、Gは、-O-、-S-、-NR₁₈、-N(CO)R₁₈、又はN(CO)OR₁₈から選ばれる；R₁₃は、水素、塩素、フッ素、ヒドロキシ、アミノ、1基置換されたアミノ、2基置換されたアミノ、アルキルチオ、トリフルオロアルキルチオ、アリールチオ、又は、アラルキルチオであり、ここで硫黄上の置換基は、不飽和の有無にかかわらず最大20までの炭素原子を含む；R₁₅は、水素又はアシルであり；R₁₆は、水素、アルキル、ハロ、アリール、アラルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、又は置換されたアルキニルである；

【化6】

式VI



式中：Wは、酸素又は硫黄であり；R₁₇は、式 (VI) による部分が尿素若しくはチオ尿素であるような、アミノ、又は1基置換若しくは2基置換されたアミノであるか；又はR₁₇は、式 (VI) による部分がカルバメート若しくはチオカルバメートであるような、アルコキシ、アラルキルオキシ、アリールオキシ、置換されたアラルキルオキシ、又は置換されたアリールオキシであるか；又はR₁₇は、置換基若しくはヘテロ原子の有無にかかわらず、式 (VI) による部分がアミドであるような、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、又はアリールであり；そしてR₁₈は、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロ環式、又はヘテロアリールである。}により表される化合物、又は医薬として許容されるそれらの塩、若しくはアミド、若しくはエステルの治療の有効量を含む、痛みの治療のための医薬組成物。

【請求項2】 痛みの治療用薬剤の製造のための以下の式 (I)：

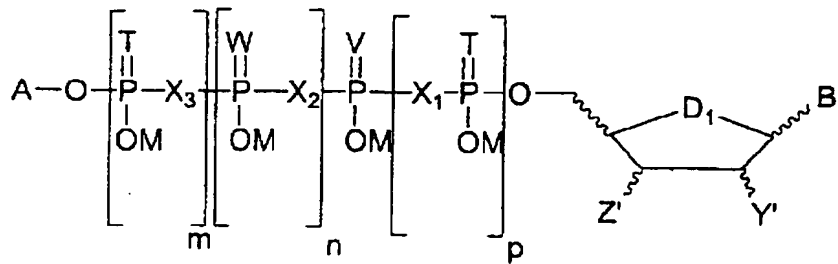
【化7】

(4)

5

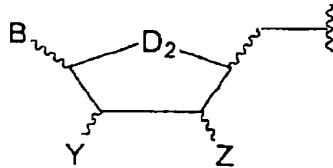
6

式 I



{式中: X_1 , X_2 , 及び X_3 は、独立に酸素、メチレン、モノクロロメチレン、ジクロロメチレン、モノフルオロメチレン、ジフルオロメチレン、又はイミドであり; T , W , 及び V は、独立に酸素又は硫黄であり; $m=0, 1$, 又は 2 ; $n=0$ 又は 1 ; $p=0, 1$, 又は 2 ; $m+n+p$ の合計が、 $0 \sim 5$ であるとき; 各 M は、独立に水素、又は医薬として許容される無機若しくは有機的な対イオンであり; $A=M$, 又は A は、以下に定めるヌクレオシド残基であり;

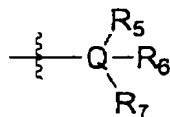
【化8】



かつ、フラノース又は炭素環の5'位を介してホスフェート鎖に連結し; Z は、 H , F , 又は OR_1 であり; Z' は、 H , F , 又は OR_3 であり; Y は、 H , F , 又は OR_2 であり; Y' は、 H , F , 又は OR_4 であり; R_1 , R_2 , R_3 , 及び R_4 は、独立に H , 又は式 (II) 及び/又は式 (III) による残基であり; 但し、 $A=M$ のとき、 Y' 及び Z' の少なくとも一方が、式 (II) の規定を受けて OQ ($R_5R_6R_7$) に相当するか; 又は Y' 及び Z' が、一緒に式 (III) に定める環を形成し; さらに但し、 A がヌクレオシドのとき、 Y , Y' , Z , 又は Z' の少なくとも1が、式 (II) の規定を受けて OQ ($R_5R_6R_7$) に相当するか; 又は Y と Z , 若しくは Y' と Z' のいずれかが一緒に式 (III) に定める環を形成し; D_1 及び D 2は、独立に O 又は C であり;

【化9】

式 II

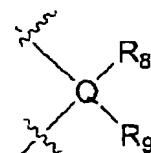


式中: Q は、炭素原子であり; R_5 , R_6 , 及び R_7 は、独立に H , F , アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、置換されたアラルキル、又はヘテロ環式環部分であるか; 又は R_5 及び R_6 は、酸素を結合したとき式 (II) により規定される部分がエーテルであるような4~7員の

炭素環式、若しくは複素環式の環と一緒に形成するか; 又は R_5 及び R_6 は一緒に、 Q に二重結合した酸素又は硫黄であり、そして R_7 は、酸素を結合したとき式 (II) により規定される部分がエーテル、若しくはチオエステルであるような、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、置換されたアラルキル、アリール、又は4~7員の複素環式環であるか; ただし、 R_5 と R_6 が一緒に酸素であり、そして $A=M$, 及び X_1 =酸素であるとき、 R_7 はベンゾイルベンゾイルではない; 又は R_5 及び R_6 は一緒に、 Q に二重結合した酸素又は硫黄であり、そして R_7 は、アミノ、又は1基若しくは2基置換のアミノであるか、ここで、上記置換基は、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、置換されたアラルキル、又は置換されたアリールであるか、あるいは、ここで、窒素の上の置換基が、酸素を結合したとき式 (II) により規定される部分がカルバメート若しくはチオカルバメートであるような4~7員の複素環式環を形成する; 又は R_5 及び R_6 は一緒に、 Q に二重結合した酸素又は硫黄であり、そして R_7 は、酸素を結合したとき式 (II) により規定される部分がカーボネート若しくはチオカーボネートであるような、アルコキシ、シクロアルコキシ、アラルキルオキシ、アリールオキシ、置換されたアラルキルオキシ、又は置換されたアリールオキシである;

【化10】

式 III



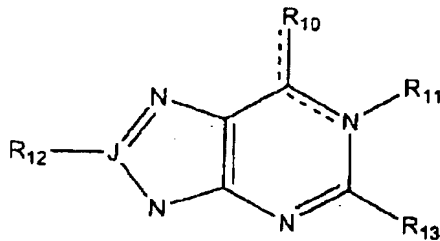
式中の R_1 と R_2 及び/又は R_3 と R_4 は、一緒に Q を形成し; Q は、炭素原子であり; R_8 と R_9 は、 Q に二重結合した酸素若しくは硫黄であり、環式カーボネート若しくはチオカーボネートを形成するか、又は R_8 と R_9 は、環内の置換の有無、不飽和の有無、及びヘテロ原子の有無にかかわらず4~7員環と一緒に形成することができるか; ただし、 $A=M$, 及び X_1 =酸素であるとき、上記の環は、置換基として2未満のニトロ基しか持つことができない; 又は R_8 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、置換されたアラルキル、又は複素環であり; R_9

(5)

は、Qがアセタール、ケタール、又はオルソ・エステルの一部であるような、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、置換されたアラルキル、複素環、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルキルオキシ、アリールオキシ、置換されたアラルキルオキシ、又は置換されたアリールオキシである；B及びB'は、独立に、それぞれその9-若しくは1-位を介して糖に連結する式(IV)又は(V)によるプリン又はピリミジン残基であり；

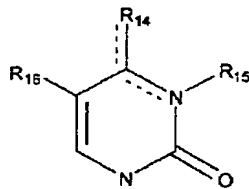
【化11】

式IV



【化12】

式V



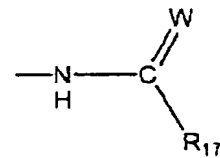
式中：R₁₀及びR₁₄は、独立にヒドロキシ、オキシ、アミノ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルオキシ、アリールオキシ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、アラルキルアミノ、アリールアミノ、ジアラルキルアミノ、ジアリールアミノ、N-アルキル-N-アリールアミノ、又はジアルキルアミノであるか、ここでアルキル及び/又はアリール基が、場合により連結し複素環を形成する；又はR₁₀及びR₁₄は、独立に式(VI)によるアシルアミノであるか；又はR₁₀又はR₁₄がその最初の原子として窒素を持つとき、R₁₀とR₁₁又はR₁₄とR₁₅は、一緒に5員の融合イミダゾール環、上記R₅-R₉について記載のとおり、場合によりエテノ化合物のイミダゾール環は、置換されたか又は置換されていないアルキル、シクロアルキル、アラルキル、又はアリール部分により置換され；Jは、炭素又は窒素であり、ただしJが窒素であるとき、R₁₂は存在しない；R₁₁は、水素、0であるか、又は不存在であり；存在するとき、R₁₂は、水素、アルキル、ア

8

ジド、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ若しくはアラルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ若しくはアラルキルオキシ、スルフィドリル、アルキルチオ、アリールチオ若しくはアラルキルチオ、又はω-X (C₁₋₆アルキル)Gであり、上記式中のXは、置換されたか又は置換されていないアミノ、メルカプト、ヒドロキシ又はカルボキシルであり、かつ、Gは、-O-、-S-、-NR₁₈-、-N(CO)R₁₈-、又はN(CO)OR₁₈-から選ばれる；R₁₃は、水素、塩素、フッ素、ヒドロキシ、アミノ、1基置換されたアミノ、2基置換されたアミノ、アルキルチオ、トリフルオロアルキルチオ、アリールチオ、又は、アラルキルチオであり、ここで硫黄上の置換基は、不飽和の有無にかかわらず最大20までの炭素原子を含む；R₁₅は、水素又はアシルであり；R₁₆は、水素、アルキル、ハロ、アリール、アラルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、又は置換されたアルキニルである；

【化13】

式VI



式中：Wは、酸素又は硫黄であり；R₁₇は、式(VI)による部分が尿素若しくはチオ尿素であるような、アミノ、又は1基置換若しくは2基置換されたアミノであるか；又はR₁₇は、式(VI)による部分がカルバメート若しくはチオカルバメートであるような、アルコキシ、アラルキルオキシ、アリールオキシ、置換されたアラルキルオキシ、又は置換されたアリールオキシであるか；又はR₁₇は、置換基若しくはヘテロ原子の有無にかかわらず、式(VI)による部分がアミドであるような、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、又はアリールであり；そしてR₁₈は、置換基若しくはヘテロ原子の有無にかかわらず、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、又はアリールである。}により表される化合物、又は医薬として許容されるそれらの塩、若しくはアミド、若しくはエステルであるヌクレオチド・ポリホスフェート誘導体の使用。

【請求項3】 B又はB'の少なくとも一つがアデニンである、請求項2に記載の使用。

【請求項4】 前記化合物が以下の式(Ia)：

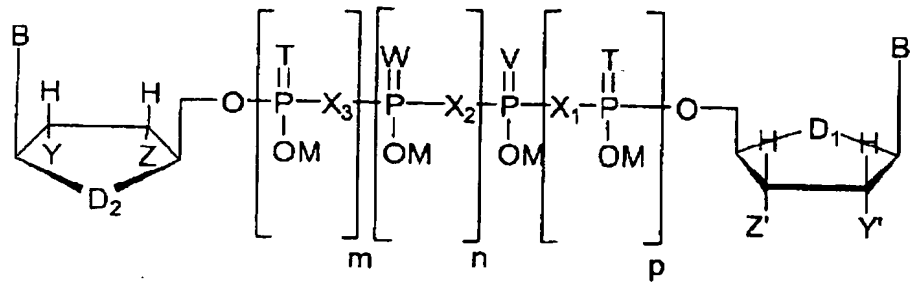
【化14】

(6)

9

10

式 I a



{式中：M=H、又は医薬として許容されるこの酸の塩であり；Zは、H又はOR₁であり；Z'は、H又はOR₃であり；Yは、H又はOR₂であり；Y'は、H又はOR₄であり；但し、Y、Y'、Z、又はZ'の少なくとも1が、式(II)の規定を受けてOQ(R₅R₆R₇)に相当するか；又はYとZ、若しくはY'とZ'のいずれかが一緒に式(III)に定める環を形成し；D₁=0；D₂=0又はC；B又はB'の少なくとも一方は、式(IV)によるアデニン残基であり；そしてm+n+pの合計は3である。}により表される化合物である、請求項2に記載の使用方法。

【請求項5】 前記式中、T=V=W=X₁=X₂=X₃=D₁=D₂=酸素、B=B'=アデニン、並びにR₁、R₂、R₃、及びR₄が独立にH又はCR₅R₆R₇であって、上記式中のR₅=R₆=H、及びR₇=アルキル、アリール又はアリールアルキルである、但し、Y、Y'、Z、及びZ'の少なくとも1がOCR₅R₆R₇に相当する、請求項4に記載の使用方法。

【請求項6】 前記化合物が、以下の：ジ-5'-[(2'-0-ベンジル)アデノシン]テトラホスフェート、ジ-5'-[(3'-0-ベンジル)アデノシン]テトラホスフェート、ジ-5'-[(2'3'-ジ-0-ベンジル)アデノシン]テトラホスフェート、ジ-5'-[(2'-0-フェニルエチル)アデノシン]テトラホスフェート、ジ-5'-[(3'-0-フェニルエチル)アデノシン]テトラホスフェート、及びジ-5'-[(2'3'-ジ-0-フェニルエチル)アデノシン]テトラホスフェートから成る群から選ばれる、請求項5に記載の使用方法。

【請求項7】 前記化合物が、以下の：P¹-5'-(2'-0-ベンジル)アデノシン-P⁴-5'-アデノシン・テトラホスフェート、P¹-5'-(3'-0-ベンジル)アデノシン-P⁴-5'-アデノシン・テトラホスフェート、P¹-5'-(2'-0-ベンジル)アデノシン-P⁴-5'-(3'-0-ベンジル)アデノシン・テトラホスフェート、P¹-5'-(2'-0-フェニルエチル)アデノシン-P⁴-5'-アデノシン・テトラホスフェート、P¹-5'-(3'-0-フェニルエチル)アデノシン-P⁴-5'-アデノシン・テトラホスフェート、及びP¹-5'-(2'-0-フェニルエチル)

アデノシン-P⁴-5'-(3'-0-フェニルエチル)アデノシン・テトラホスフェートから成る群から選ばれる、請求項5に記載の使用方法。

【請求項8】 前記式中、T=V=W=X₁=X₂=X₃=D₁=D₂=酸素、B=B'=アデニン、並びにR₁、R₂、R₃、及びR₄が独立にH又はCR₅R₆R₇であり、上記式中のR₅とR₆と一緒に酸素であり、及びR₇=アルキル、アリール又はアリールアルキルである、但し、Y、Y'、Z、及びZ'の少なくとも1がOCR₅R₆R₇に相当する、請求項4に記載の使用方法。

20 【請求項9】 前記化合物が、以下の：ジ-5'-[(2'-0-ベンゾイル)アデノシン]テトラホスフェート、ジ-5'-[(3'-0-ベンゾイル)アデノシン]テトラホスフェート、ジ-5'-[(2'3'-ジ-0-ベンゾイル)アデノシン]テトラホスフェート、ジ-5'-[(2'-0-フェニルアセチル)アデノシン]テトラホスフェート、ジ-5'-[(3'-0-フェニルアセチル)アデノシン]テトラホスフェート、及びジ-5'-[(2'3'-ジ-0-フェニルアセチル)アデノシン]テトラホスフェートから成る群から選ばれる、請求項8に記載の使用方法。

30 【請求項10】 前記化合物が、以下の：P¹-5'-(2'-0-ベンゾイル)アデノシン-P⁴-5'-アデノシン・テトラホスフェート、P¹-5'-(3'-0-ベンゾイル)アデノシン-P⁴-5'-アデノシン・テトラホスフェート、P¹-5'-(2'-0-ベンゾイル)アデノシン-P⁴-5'-(3'-0-ベンゾイル)アデノシン・テトラホスフェート、P¹-5'-(2'-0-フェニルアセチル)アデノシン-P⁴-5'-アデノシン・テトラホスフェート、P¹-5'-(3'-0-フェニルアセチル)アデノシン-P⁴-5'-アデノシン・テトラホスフェート、及びP¹-5'-(2'-0-フェニルアセチル)アデノシン-P⁴-5'-(3'-0-フェニルアセチル)アデノシン・テトラホスフェートから成る群から選ばれる、請求項8に記載の使用方法。

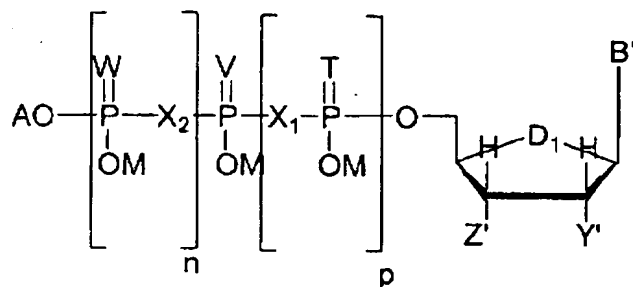
40 【請求項11】 前記化合物が、以下の式(Ib)：
【化15】

(7)

11

12

式 I b



{式中：A=M；X₁及びX₂=O；T、V、及びW=O；M=H、又は医薬として許容されるこの酸の塩であり；Y'は、H又はO R₄であり；Zは、H又はOR₃であり；但し、R₃又はR₄の少なくとも1が式(II)による残基であるか；又はR₃とR₄が一緒に式(III)に定める環を形成する；D₁=O又はC；Bは、式(IV)によるアデニン残基であり；そしてn+pの合計は2である。}により表される化合物である、請求項2に記載の使用方法。

【請求項12】 前記式中、T=V=W=X₁=X₂=X₃=D₁=酸素、B'=アデニン、並びにR₃=R₄=H、アルキル、アリール又はアリールアルキルである、但し、Y'及びZ'の少なくとも一方がOR₃又はOR₄に相当し、そして但し、R₃及びR₄の一方がHではない、請求項11に記載の使用方法。

【請求項13】 前記化合物が、以下の：5'-(2'-0-ベンジル)アデノシン・トリホスフェート、5'-(3'-0-ベンジル)アデノシン・トリホスフェート、5'-(2'3'-ジ-0-ベンジル)アデノシン・トリホスフェート、5'-(2'-0-フェニルエチル)アデノシン・トリホスフェート、5'-(3'-0-フェニルエチル)アデノシン・トリホスフェート、及び5'-(2'3'-ジ-0-フェニルエチル)アデノシン・トリホ

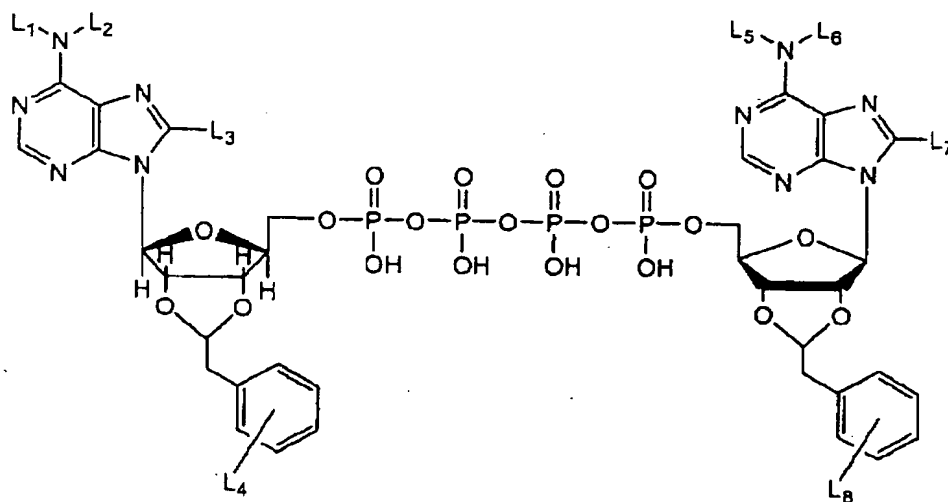
* スフェートから成る群から選ばれる、請求項12に記載の使用方法。

【請求項14】 前記式中、式中のT=V=W=X₁=X₂=X₃=D₁=酸素、B=B'=アデニン、並びにR₃及びR₄が独立にH又はCR₅R₆R₇であり、上記式中のR₅及びR₆が一緒に酸素であり、及びR₇=アルキル、アリール又はアリールアルキルである、但し、式(Ia)の好ましいエーテル化合物は、Y'及びZ'の少なくとも一方がOR₅R₆R₇に相当する、請求項11に記載の使用方法。

【請求項15】 前記化合物が、以下の：5'-(2'-0-ベンゾイル)アデノシン・トリホスフェート、5'-(3'-0-ベンゾイル)アデノシン・トリホスフェート、5'-(2'3'-ジ-0-ベンゾイル)アデノシン・トリホスフェート、5'-(2'-0-フェニルアセチル)アデノシン・トリホスフェート、5'-(3'-0-フェニルアセチル)アデノシン・トリホスフェート、及び5'-(2'3'-ジ-0-フェニルアセチル)アデノシン・トリホスフェートから成る群から選ばれる、請求項14に記載の使用。

【請求項16】 前記化合物が、以下の式(Ic)：
【化16】

式 Ic



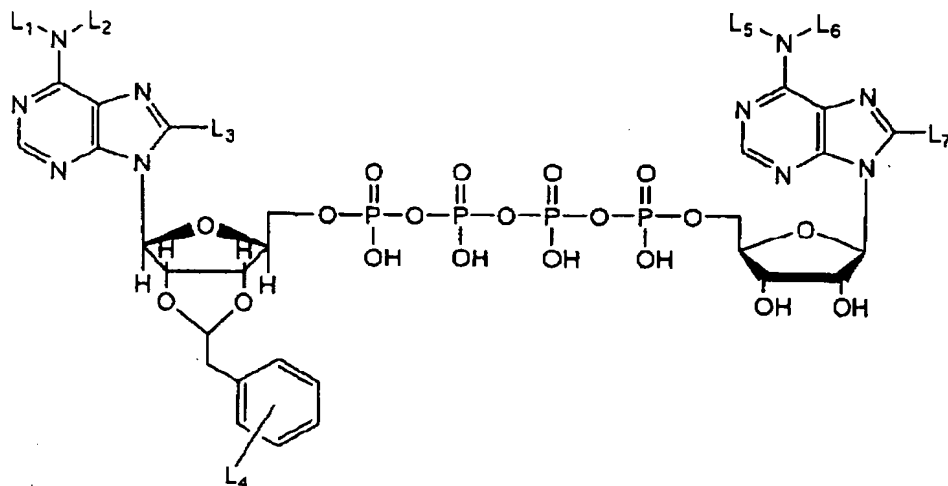
{式中、L₁、L₂、L₅、及びL₆は、H、C₁-C₄アルキル、フェニル、C₁-C₁₂アシル、及びベンゾイルから成る群から独立に選ばれる；L₃及びL₇は、H、C₁-C₆アルキル、フェニル、C₁-C₆アルキルチオ、CF₃、CF₂CF₃、及び-N₃から成

る群から独立に選ばれる；そしてL₄及びL₈は、H、C₁-C₆アルキル、アリール、C₁-C₃アルキルチオ、CF₃、CF₂CF₃、-CN、及び-N₃から成る群から独立に選ばれる。}により表される化合物である、請求項2に記載の使用。

(8)

13
【請求項17】 前記式中、 $L_1=L_2=L_3=L_4=L_5=L_6=L_7=L_8=$ * 【請求項18】 前記化合物が、以下の式 (Id) :
Hである、請求項16に記載の使用。 * 【化17】

式 I d



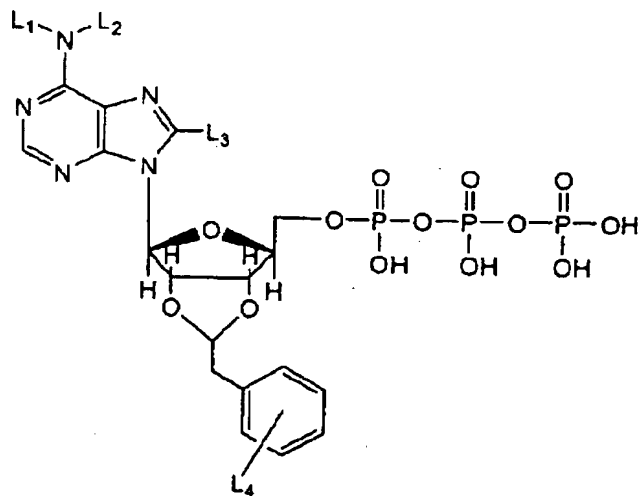
{式中、 L_1, L_2, L_5 、及び L_6 は、H、 C_1 - C_4 アルキル、フェニル、 C_1 - C_{12} アシル、及びベンゾイルから成る群から独立に選ばれ； L_3 及び L_7 は、H、 C_1 - C_6 アルキル、フェニル、 C_1 - C_6 アルキルチオ、 CF_3 、 CF_2CF_3 、及び $-N_3$ から成る群から独立に選ばれ；そして L_4 は、H、 C_1 - C_6 アルキル、アリール、 C_1 - C_3 アルキルチオ、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $-CN$ 、及び $-N_3$ から成る群から選ばれる。} により表される※

※化合物、あるいはそれらの2'-エステル若しくはエーテル、又はそれらの3'-エステル若しくはエーテルである、請求項2に記載の使用。 20

【請求項19】 前記式中、 $L_1=L_2=L_3=L_4=L_5=L_6=L_7=H$ である、請求項18に記載の使用。

【請求項20】 前記化合物が、以下の式 (Ie) : 【化18】

式 I e



{式中、 L_1 及び L_2 は、H、 C_1 - C_4 アルキル、フェニル、 C_1 - C_{12} アシル、及びベンゾイルから成る群から独立に選ばれ； L_3 は、H、 C_1 - C_6 アルキル、フェニル、 C_1 - C_6 アルキルチオ、 CF_3 、 CF_2CF_3 、及び $-N_3$ から成る群から選ばれ；そして L_4 は、H、 C_1 - C_6 アルキル、アリール、 C_1 - C_3 アルキルチオ、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $-CN$ 、及び $-N_3$ から成る群から選ばれる。} により表される化合物である、請求項2に記載の使用。

【請求項21】 前記式中、 $L_1=L_2=L_3=L_4=H$ である、請

求項20に記載の使用。

【請求項22】 前記痛みが、外傷性の痛み、神経障害性の痛み、臓器又は組織の痛み、又は病気と関連した痛みである、請求項2に記載の使用。

【請求項23】 前記外傷性の痛みが、傷害に由来する痛み、術後の痛み、又は炎症性の痛みである請求項22に記載の使用。

【請求項24】 臓器又は組織の痛みが、眼、角膜、骨、心臓、皮膚、内臓、関節、歯、泌尿生殖器の痛み、

(9)

15

又は筋肉痛である、請求項22に記載の使用。

【請求項25】 前記病気が、癌、AIDS、関節炎、ヘルペス、又は偏頭痛である、請求項22に記載の使用。

【請求項26】 前記医薬組成物が、前記対象に局所的に投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項27】 前記医薬組成物が、前記対象に注射により投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】技術分野本願発明は痛みを治療する方法、並びに痛み、例えば外傷性の痛み、神経障害性の痛み、臓器又は組織の痛み、及び病気に関係した痛みの治療に有用な医薬組成物に関する。より特に、本発明は、本発明の医薬組成物を投与することによる病気、外傷、又は他の症状に関係する痛みを軽減させるか又は防ぐ方法に関する。

【0002】本発明の背景一般的な用語「痛み」は、本明細書では物理的な痛みの全てのカテゴリーを表すと規定される。これは、傷害、手術、又は炎症から起こっている外傷性の痛みを含む。それは、癌、エイズ、関節炎、及びヘルペスのような病気に関係する痛みをも含んでいる。糖尿病性神経障害、カウザルギー、腕神経叢捻除、後頭神経痛、結合組織炎、外陰痛、プロスタディニア (prostadynia)、骨盤の痛み、痛風、及び他の形態の神経痛、例えば、神経障害性及び特発性痛み症候群のような神経障害に関係した痛みをも含む。特定の臓器又は部位に局所的な痛み、例えば、頭痛、目及び角膜の痛み、骨の痛み、泌尿生殖器の痛み、心臓の痛み、皮膚/やけどの痛み、肺の痛み、内臓(腎臓、胆嚢など)の痛み、関節の痛み、歯の痛み、及び筋肉の痛みが、本発明にさらに含まれる。一般的な用語「痛み」は、変化する重症度、すなわち軽度の、中程度の、重度の痛みの痛み症状、並びに急性及び慢性の痛みのそれらにも及ぶ。

【0003】外傷性の痛みの場合、外的な刺激が病気又は傷害に対して正常な知覚の応答を引き起こすのに対し、神経障害性の痛みが神経系の一部への傷害から起こり、かつ、一般に麻薬性鎮痛薬に応答しないので外傷又は痛覚の痛みは神経障害性の痛みと異なる。神経障害性の痛みは、しばしば神経の過敏症を伴い、そしていずれの明白な外的刺激なしに続く。 (Goodman & Oilman's 'The Pharmacologic Basis of Therapeutics', 1996, p. 529, McGraw-Hill)。

【0004】大部分の痛み療法の治療の目的は、原因にかかわらず痛みの症状を軽くすることである。現在の痛み制御療法は、モルヒネ及びフェンタニールのようなアヘン様の麻薬性鎮痛薬、アスピリン、イブプロフェン、及びシクロオキシゲナーゼ阻害薬のような非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs)、又はリドカインとノボカインのようなイオンチャンネル遮断薬の使用を含んでいる。しかし、これらの療法の全ては、制限がある。オピオイドは、耐性、依存性、便秘、呼吸抑制、及び鎮静を引き起

16

こしうる。NSAIDsは、胃腸の副作用を持ち、出血時間を延ばす可能性があり、ひどい痛みの治療に有効ではない。非選択的なナトリウムチャンネル遮断薬の場合、中枢神経系 (CNS) 副作用、心血管の副作用、及び角膜傷害が使用後に報告された。現在知られている痛み制御療法への前述の制限を考えると、より良い痛みの治療法に対する必要性がまだ存在する。

【0005】細胞外ヌクレオチド受容体を介して作用するプリン誘導体は、生きている組織及び細胞種における種々の生理学的、及び病理的な役割を持っている (Burns et al., Drug Dev. Res. 28:195-206 (1993))。細胞外ヌクレオチド受容体は、知覚、交感、副交感、腸間膜、及び中枢神経を含めた、求心性及び遠心性神経線維からの相当数のニューロンにおいて (Zhong, et al. Br. J. Pharmacol. 125:771-781 (1998))、そして興奮性ニューロトランスミッターとしてのプリン、例えばATPの機能が研究された。これらの化合物は、主な求心性神経線維と脊髄背角の組織にあるP2X受容体を活性化することが知られている (Holton and Holton, J. Physiol (Lond.) 126:124-140 (1954))。痛みを与える情報を処理するニューロンが脊髄背角に見つかっている (Maciewicz, R. and Martin, J.B. in Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th Edition, McGraw-Hill, Inc., New York, Jean D. Wilson, et al., editors, 1991, P. 93)。

【0006】ヌクレオチド受容体、特にP2X受容体、は、試験管内でホモ多量体又はヘテロ多量体を形成することが知られている。P2Xファミリーからの受容体/サブユニットの2種類、P2X₂及びP2X₃は、単独で発現される時、又はヘテロ多体の形態 (P2X_{2/3}) で同時に発現される時、機能性ATPゲートチャンネルを形成することができる。これらのヘテロ多量体は、本来の知覚チャンネルに見られる流れに類似したイオンの流れを生み出す (Lewis, et al., Nature 377:432-435 (1995))。さらに、痛覚が、これらP2X受容体 (特に、前記のP2X₂、P2X₃、及びP2X_{2/3}受容体型の中で) の刺激を介して生じ、そしてアゴニスト、例えばATP又はベンゾイルベンゾイル-ATPによるこれらのP2X受容体の活性化が、知覚過敏作用に関係することが証明された (Chizh and Illes, Pharmacol Rev. 53:553-568 (2000); Jarvis and Kowaluk, Drug Development Res. 52:220-231 (2001))。これらのP2X受容体のアンタゴニストと痛覚抑制の間の因果関係の対照的は例は、ラットにおいて痛覚抑制効果を引き起こすことが示された、ATP-ケタール誘導体、TNP-ATPにより提供される (Jarvis and Kowaluk, 2001)。しかし、これらのP2X受容体に拮抗する先に示された物質 (例えば、TNP-ATP) は、熱不安定性及び/又は受容体選択性の問題を持つことが一般に知られている；ゆえに、それらは薬剤開発の質が悪い候補者である。良い受容体選択性、化学的安定性、及び副作用の低い発生率を持つ材料に基づいた新しい痛みの治療法に対する必要性が今なお存在する。

(10)

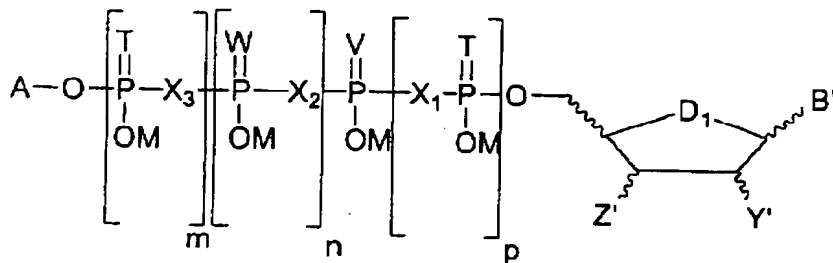
17

【0007】前記のとおり、痛みを治療するために一般に使用される薬剤は、不都合な副作用を引き起こすかもしれない、よって、安全性と痛みの治療における有効性の両方を持つ新しい薬剤に対する絶え間ない必要性が存在する。

【0008】本発明の概要

本発明は、痛みの治療、軽減、又は予防方法に向けられる。好ましくは、本発明は、外傷性の痛み、神経障害性の痛み、炎症性の痛み、急性の痛み、慢性の痛み、臓器又は組織の痛み、及び病気に関連した痛みに関連する痛みの治療、軽減、又は予防方法を含む。前記方法は、治療として有効量のヌクレオチド受容体モジュレーターを含む医薬組成物を患者に投与することを含む。好ましく*

式 I



【0011】本発明のIの態様は、医薬として許容される担体と組み合わせて治療として有効量の式 (I) の化合物、あるいは医薬として許容されるそれらの塩、アミド、又はエステルを含む医薬組成物に関する。

【0012】本発明は、医薬として許容される担体と組み合わせて治療として有効量の式 (I) の化合物又は医薬として許容されるそれらの塩、アミド又はエステルを投与することを含むような治療を必要とする哺乳動物の痛みを軽減する方法に関する。

【0013】本発明の化合物は、痛みを治療するために単独で使用されうる。本発明の化合物は、他の治療薬、又は一般に痛みの治療のために使われている補助療法と組み合わせて使用されることもでき、それにより治療を要する部分の痛みの治療として所望される効果を高める。

【0014】本発明の詳細な説明出願人たちは、思いがけなく本発明の化合物が痛みの治療に有用であることを発見した。本明細書中で示されるとおり、式 (I) の本発明の化合物を含む医薬組成物は、痛みの信号伝達の軽減に有用性を持ち、従って痛みの治療又は予防に有用な。本発明の方法は、現在の市販の化合物の欠陥及びの副作用のほとんどを持たず、新しい様式又は標的による痛みの治療における必要性を満たす。

【0015】本発明により、痛みの治療方法は、肉体的苦痛身の原因又は位置にかかわらずこのような治療が必要とする対象にある。本発明の好ましい態様による方法は、フラノース修飾されたヌクレオシド・ポリホスフェ

18

*は、前記ヌクレオチド受容体モジュレーターは、有効量のP2X受容体アンタゴニストを含む医薬組成物である。好ましくは、前記P2X受容体は、少なくとも1つのP2X₃サブユニットを含むP2X受容体複合体である。

【0009】本願発明のために特に有用なP2X受容体アンタゴニストは、モノヌクレオシド・ポリホスフェート誘導体、又はジヌクレオシド・ポリホスフェート誘導体である。Iの態様において、本願発明に有用なP2X受容体アンタゴニストは、以下の一般式 (I) のモノヌクレオシド・ポリホスフェート誘導体、又はジヌクレオシド・ポリホスフェート誘導体である。

【0010】

【化19】

ート誘導体及び/又はそれらのジヌクレオチド・アナログを用いて痛みを和らげる。前記方法は、有効量の式 (I) の化合物を含む医薬組成物の対象に投与を含む (上記対象は、哺乳動物、好ましくは人間である)。本発明の方法は、外傷性の痛み、神経障害性の痛み、臓器又は組織の痛み、又は病気に関係した痛みを含む痛みの治療に有用な。有効量の前述の化合物は、痛覚の軽減及び/又は痛みの症状を改善を導く量である。

【0016】本発明の方法は、痛みの原因にかかわらず痛みの症状を軽減する。本方法で治療できる痛みは、外傷性の痛み、神経障害性の痛み、臓器及び組織の痛み、及び病気に関係する痛みを含んでいる。外傷性の痛みは、傷害、外科後の痛み、及び炎症性の痛みを原因とする痛みを含んでいる。神経障害性の痛みは、神経障害性及び特発性痛み症候群、並びに糖尿病の神経障害のような神経障害に関係した痛み、カウザルギー、腕神経叢捻除、後頭神経痛、結合組織炎、痛風、そして神経痛の他の形態を含んでいる。臓器又は組織の痛みは、頭痛、目の痛み、角膜の痛み、骨の痛み、心臓の痛み、皮膚/やけどの痛み、肺の痛み、内臓痛 (腎臓、胆嚢など)、関節の痛み、歯の痛み、筋肉痛、骨盤の痛み、並びに泌尿生殖器の痛み (例えば、外陰痛及びプロスタディニア) を含んでいる。病気に関係した痛みは、癌、エイズ、関節炎、ヘルペス、及び偏頭痛に関係した痛みを含んでいる。本発明は、重傷度の変化する痛み、すなわち急性及び/又は慢性状態の軽い、中程度の、並びにひどい痛みを軽減する。

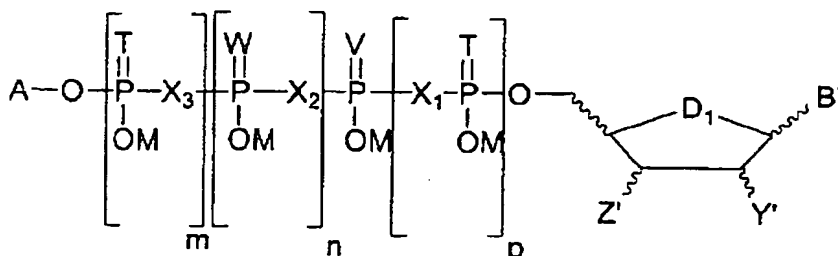
(11)

19

【0017】化合物の説明

本願発明に有用なヌクレオチド及びジヌクレオチド化合物は、以下の式 (I) により表される化合物、並びにそ*

式 I

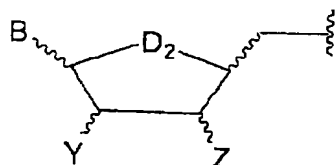


【0019】{式中: X_1 , X_2 , 及び X_3 は、独立に酸素、メチレン、モノクロロメチレン、ジクロロメチレン、モノフルオロメチレン、ジフルオロメチレン、又はイミドであり; T , W , 及び V は、独立に酸素又は硫黄であり; $m=0, 1$, 又は 2 ; $n=0$ 又は 1 ; $p=0, 1$, 又は 2 ; $m+n+p$ の合計が、 $0 \sim 5$ であるとき; 各 M は、独立に水素、又は医薬として許容される無機若しくは有機的な対イオンであり; $A=M$, 又は

【0020】 A は、以下に定めるヌクレオチド残基であり、

【0021】

【化21】



【0022】かつ、フラノース又は炭素環の5'位を介してホスフェート鎖に連結し; Z は、 H , F , 又は OR_1 であり; Z' は、 H , F , 又は OR_3 であり; Y は、 H , F , 又は OR_2 であり; Y' は、 H , F , 又は OR_4 であり; R_1 , R_2 , R_3 , 及び R_4 は、独立に H , 又は式 (II) 及び/又は式 (III) による残基であり; 但し、 $A=M$ のとき、 Y' 及び Z' の少なくとも一方が、式 (II) の規定を受けて $OQ(R_5R_6R_7)$ に相当するか; 又は Y' 及び Z' が、一緒に式 (III) に定める環を形成し; さらに但し、 A がヌクレオチドのとき、 Y , Y' , Z , 又は Z' の少なくとも1が、式 (II) の規定を受けて $OQ(R_5R_6R_7)$ に相当するか; 又は Y と Z , 若しくは Y' と Z' のいずれかが一緒に式 (III) に定める環を形成し;

【0023】 D_1 及び D_2 は、独立に O 又は C であり;

【0024】

【化22】

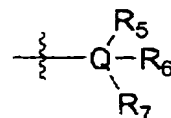
20

*これらのアミド、エステル、又は塩を含んでいる:

【0018】

【化20】

式 II



【0025】式中: Q は、炭素原子であり; R_5 , R_6 , 及び R_7 は、独立に H , F , アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、置換されたアラルキル、又はヘテロ環式環部分であるか; 又は R_5 及び R_6 は、酸素を結合したとき式 (II) により規定される部分がエーテルであるような4~7員の炭素環式、若しくは複素環式の環と一緒に形成するか; 又は R_5 及び R_6 は一緒に、 Q に二重結合した酸素又は硫黄であり、そして R_7 は、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、置換されたアラルキル、アリール、又は酸素を結合したとき式 (II) により規定される部分がエーテルであるような4~7員の複素環式環若しくはチオエステルであるか; ただし、 R_5 と R_6 が一緒に酸素であり、そして $A=M$, 及び X_1 = 酸素であるとき、 R_7 はベンゾイルベンゾイルではない; 又は R_5 及び R_6 は一緒に、 Q に二重結合した酸素又は硫黄であり、そして R_7 は、アミノ、又は1基若しくは2基置換のアミノであるか、ここで、上記置換基は、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、又は置換されたアラルキルであるか、あるいは、ここで、窒素の上の置換基が、酸素を結合したとき式 (II) により規定される部分がカルバメート若しくはチオカルバメートであるような4~7員の複素環式環を形成する; 又は

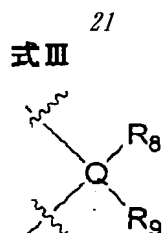
【0026】 R_5 及び R_6 は一緒に、 Q に二重結合した酸素又は硫黄であり、そして R_7 は、アルコキシ、シクロアルコキシ、アラルキルオキシ、アリールオキシ、置換されたアラルキルオキシ、又は酸素を結合したとき式 (II) により規定される部分がカーボネート若しくはチオカーボネートであるような置換されたアリールオキシである;

【0027】

【化23】

50

(12)

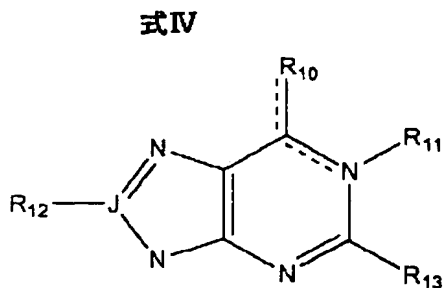


【0028】式中の R_1 と R_2 及び/又は R_3 と R_4 は、一緒にQを形成し；Qは、炭素原子であり； R_8 と R_9 は、Qに二重結合した酸素若しくは硫黄であり、環式カーボネート若しくはチオカーボネートを形成するか、又は R_8 と R_9 は、環内の置換の有無、不飽和の有無、及びヘテロ原子の有無にかかわらず4～7員環を一緒に形成することができるか；ただし、 $A=M$ 、及び X_1 =酸素であるとき、上記の環は、置換基として2未満のニトロ基しか持つことができない；又は R_8 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、置換されたアラルキル、アリール、又は複素環であり； R_9 は、Qがアセタール、ケタール、又はオルソ・エステル的一部分であるような、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、置換されたアラルキル、アリール、複素環、アルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、アラルキルオキシ、置換されたアラルキルオキシ、アリールオキシ、又は置換されたアリールオキシである；

【0029】B及びB'は、独立に、それぞれその9-若しくは1-位を介して糖に連結する式(IV)又は(V)によるプリン又はピリミジン残基であり；

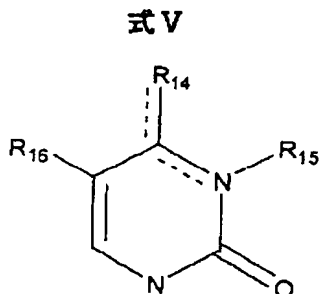
【0030】

【化24】



【0031】

【化25】



【0032】式中： R_{10} 及び R_{14} は、独立にヒドロキシ、オキシ、アミド、メルカプト、アルキルチオ、アルキル

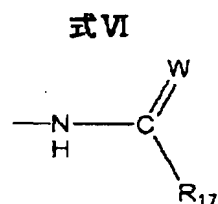
22

オキシ、アリールオキシ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、アラルキルアミノ、アリールアミノ、ジアラルキルアミノ、ジアリールアミノ、N-アルキル-N-アリールアミノ、又はジアルキルアミノであるか、ここでアルキル及び/又はアリール基が、場合により連結し複素環を形成する；又は R_{10} 及び R_{14} は、独立に式(VI)によるアシルアミノであるか；又は R_{10} 又は R_{14} がその最初の原子として窒素を持つとき、 R_{10} と R_{11} 又は R_{14} と R_{15} は、一緒に5員の融合イミダゾール環(エテノ化合物)、上記 R_5 - R_9 について記載のとおり、場合によりエテノ化合物のイミダゾール環は、置換されたか又は置換されていないアルキル、シクロアルキル、アラルキル、又はアリール部分により置換され；Jは、炭素又は窒素であり、ただしJが窒素であるとき、 R_{12} は存在しない； R_{11} は、水素、0(アデニン1-オキシド誘導体)であるか、又は不存在(アデニン誘導体)であり；存在するとき、 R_{12} は、水素、アルキル、アジド、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ若しくはアラルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ若しくはアラルキルオキシ、スルフィドリル、アルキルチオ、アリールチオ若しくはアラルキルチオ、又は ω -X(C_{1-6} アルキル)G-であり、上記式中のXは、置換されたか又は置換されていないアミノ、メルカプト、ヒドロキシ又はカルボキシルであり、かつ、Gは、-O-(エーテルを与える)、-S-(チオエーテルを与える)、-NR₁₈-(アミンを与える)、-N(CO)R₁₈-(アミドを与える)、又はN(CO)OR₁₈-(カルバメートを与える)から選ばれる； R_{13} は、水素、塩素、フッ素、ヒドロキシ、アミノ、1基置換されたアミノ、2基置換されたアミノ、アルキルチオ、トリフルオロアルキルチオ、アリールチオ、又は、アラルキルチオであり、ここで硫黄上の置換基は、不飽和の有無にかかわらず最大20までの炭素原子を含む； R_{15} は、水素又はアシル(例えば、置換の有無にかかわらずアセチル、ベンゾイル、フェニルアシル)であり； R_{16} は、水素、アルキル(例えば、メチル)、ハロ、アリール、アラルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、又は置換されたアルキニルである；

【0033】好ましくは、B又はB'の少なくとも一方がプリンであり；より好ましくは、B又はB'の少なくとも一方がアデニンである；

【0034】

【化26】



【0035】式中：Wは、酸素又は硫黄であり； R_{17} は、式(VI)による部分が尿素若しくはチオ尿素であるよう

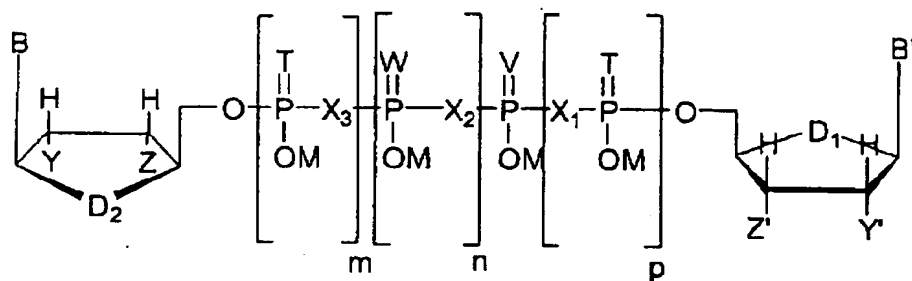
(13)

23

な、アミノ、又は1基置換若しくは2基置換されたアミノであるか；又は R_{17} は、式 (VI) による部分がカルバメート若しくはチオカルバメートであるような、アルコキシ、アラルキルオキシ、アリールオキシ、置換されたアラルキルオキシ、又は置換されたアリールオキシであるか；又は R_{17} は、置換基若しくはヘテロ原子の有無にかかわらず、式 (VI) による部分がアミドであるような、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、又はアリールであり；そして R_{18} は、置換基若しくはヘテロ原子の有無にかかわらず、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、又はアリールである。】。

*

式 I a



【0039】 {式中：M=H、又は医薬として許容されるこの酸の塩であり；Zは、H又は OR_1 であり；Z'は、H又は OR_3 であり；Yは、H又は OR_2 であり；Y'は、H又は OR_4 であり；但し、Y、Y'、Z、又はZ'の少なくとも1が、式 (I) の規定を受けて $OQ(R_5R_6R_7)$ に相当するか；又はYとZ、若しくはY'とZ'のいずれかが一緒に式 (III) に定める環を形成し； $D_1=0$ ； $D_2=0$ 又はC；B又はB'の少なくとも一方は、式 (IV) によるアデニン残基であり；そして $m+n+f$ の合計は3である。}。

【0040】合成及び単離の容易さのために、式 (Ia) の範囲内にある最も好ましい化合物は、 $T=V=W=X_1=X_2=X_3$ =酸素のものである。

【0041】式 (Ia) の好ましいエーテル化合物は、式中の $D_1=D_2=0$ 、 $B=B'$ =アデニン、並びに R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 が独立にH又は $CR_5R_6R_7$ であって、上記式中の $R_5=R_6=H$ 、及び R_7 =アルキル、アリール又はアリールアルキルである、但し、Y、Y'、Z、及びZ'の少なくとも1が $OCR_5R_6R_7$ に相当する化合物である。エーテルの例のために、最も好ましい化合物が、ジ-5'-[(2'-0-ベンジル) アデノシン]テトラホスフェート、ジ-5'-[(3'-0-ベンジル) アデノシン]テトラホスフェート、ジ-5'-[(2'3'-ジ-0-ベンジル) アデノシン]テトラホスフェート、ジ-5'-[(2'-0-フェニルエチル) アデノシン]テトラホスフェート、ジ-5'-[(3'-0-フェニルエチル) アデノシン]テトラホスフェート、及びジ-5'-[(2'3'-ジ-0-フェニルエチル) アデノシン]テトラホスフェートから成る群から選ばれる。好ましいエーテル化合物は：P1-5'-(2'-0-ベンジル) アデノシン-P4-5'-アデノシン・テトラホスフェート、P1-5'-(3'-0-ベンジル) アデノシン-P4-5'-アデノシン・テ

24

* 【0036】前記フラノシル部分は、独立にD-立体配位又はL-立体配置であることができ、D-立体配位が好ましい。 D_1 及び/又は D_2 が酸素であるとき、好ましくは、前記フラノースは、 β -立体配置であり、最も好ましくは、前記フラノースは、 β -D-立体配置である。

【0037】一般式 (I) の好ましい化合物は、その構造体が以下の式 (Ia) に定める範囲内にある分子である：

【0038】

【化27】

ラホスフェート、P1-5'-(2'-0-ベンジル) アデノシン-P4-5'-(3'-0-ベンジル) アデノシン・テトラホスフェート、P1-5'-(2'-0-フェニルエチル) アデノシン-P4-5'-アデノシン・テトラホスフェート、P1-5'-(3'-0-フェニルエチル) アデノシン-P4-5'-アデノシン・テトラホスフェート、及びP1-5'-(2'-0-フェニルエチル) アデノシン-P4-5'-(3'-0-フェニルエチル) アデノシン・テトラホスフェートから成る群から選ばれることもできる。

【0042】式 (Ia) の好ましいエーテル化合物は、式中の $D_1=D_2=0$ 、 $B=B'$ =アデニン、並びに R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 が独立にH又は $CR_5R_6R_7$ であって、上記式中の R_5 及び R_6 と一緒に酸素であり、及び R_7 =アルキル、アリール又はアリールアルキルである化合物である、但し、Y、Y'、Z、及びZ'の少なくとも1が $OCR_5R_6R_7$ に相当する。例えば、好ましい化合物は：ジ-5'-[(2'-0-ベンゾイル) アデノシン]テトラホスフェート、ジ-5'-[(3'-0-ベンゾイル) アデノシン]テトラホスフェート、ジ-5'-[(2'3'-ジ-0-ベンゾイル) アデノシン]テトラホスフェート、ジ-5'-[(2'-0-フェニルアセチル) アデノシン]テトラホスフェート、ジ-5'-[(3'-0-フェニルアセチル) アデノシン]テトラホスフェート、及びジ-5'-[(2'3'-ジ-0-フェニルアセチル) アデノシン]テトラホスフェートから成る群から選ばれる。他の好ましいエーテル化合物は、P1-5'-(2'-0-ベンゾイル) アデノシン-P4-5'-アデノシン・テトラホスフェート、P1-5'-(3'-0-ベンゾイル) アデノシン-P4-5'-アデノシン・テトラホスフェート、P1-5'-(2'-0-ベンゾイル) アデノシン-P4-5'-(3'-0-ベンゾイル) アデノシン・テトラホスフェート、P1-5'-(2'-0-フェニルアセチル) アデノシン-P4-5'-アデノシン・テトラホスフェ

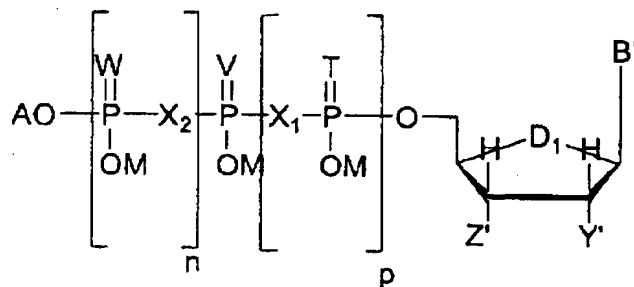
(14)

25

ト、P¹-5'-(3'-0-フェニルアセチル)アデノシン-P⁴-5'-アデノシン・テトラホスフェート、及びP¹-5'-(2'-0-フェニルアセチル)アデノシン-P⁴-5'-(3'-0-フェニルアセチル)アデノシン・テトラホスフェートから成る群から選ばれる。

*

式 I b



【0045】{式中：A=M；X₁及びX₂=O；T、V、及びW=O；M=H、又は医薬として許容されるこの酸の塩であり；Y'は、H又はOR₄であり；Z'は、H又はOR₃であり；R₃又はR₄の少なくとも1が式(II)による残基であるか；又はR₃とR₄が一緒に式(III)に規定の環を形成するという条件で；D₁=O又はC；B'は、式(IV)によるアデニン残基であり；そしてn+pの合計は2である。}。

【0046】合成及び単離の容易さのために、式(Ib)の範囲内にある最も好ましい化合物は、T=V=W=X₁=X₂=X₃=酸素のものである。

【0047】式(Ib)の好ましいエーテル化合物は、式中のD₁=O、B'=アデニン、並びにR₃=R₄=H、アルキル、アリール又はアリールアルキルである化合物である、但し、R₃及びR₄の一方がHではなく、そして但し、Y'及びZ'の少なくとも一方がOR₃又はOR₄に相当する。例えば、好ましい化合物は、5'-(2'-0-ベンジル)アデノシン・トリホスフェート、5'-(3'-0-ベンジル)アデノシン・トリホスフェート、5'-(2'3'-ジ-0-ベンジル)アデノシン・トリホスフェート、5'-(2'-0-フェニルエチル)アデノシン・トリホスフェート、5'-(3'-0-フェニルエチル)アデノシン・トリホスフェート、及び5'-(2'3'-ジ-0-フェニルエチル)アデノシン・トリホスフェートから成る群から選ばれる。

26

*【0043】式(I)の、他の好ましい化合物は、その構造体が以下の式(Ib)に定める範囲内にある分子である：

【0044】

【化28】

ルエチル)アデノシン・トリホスフェートから成る群から選ばれる。

【0048】式(Ia)の好ましいエーテル化合物は、式中のD₁=O、B'=アデニン、並びにR₃及びR₄が独立にH又はCR₅R₆R₇である化合物であって、上記式中のR₅及びR₆が一緒に酸素であり、及びR₇=アルキル、アリール又はアリールアルキルである、但し、Y'及びZ'の少なくとも一方がOCR₅R₆R₇に相当する。例えば、好ましい化合物は：5'-(2'-0-ベンゾイル)アデノシン・トリホスフェート、5'-(3'-0-ベンゾイル)アデノシン・トリホスフェート、5'-(2'3'-ジ-0-ベンゾイル)アデノシン・トリホスフェート、5'-(2'-0-フェニルアセチル)アデノシン・トリホスフェート、5'-(3'-0-フェニルアセチル)アデノシン・トリホスフェート、及び5'-(2'3'-ジ-0-フェニルアセチル)アデノシン・トリホスフェートから成る群から選ばれる。

【0049】式(I)の、他の好ましい化合物は、その構造体が以下の式(Ic)に定める範囲内にある分子である：

【0050】

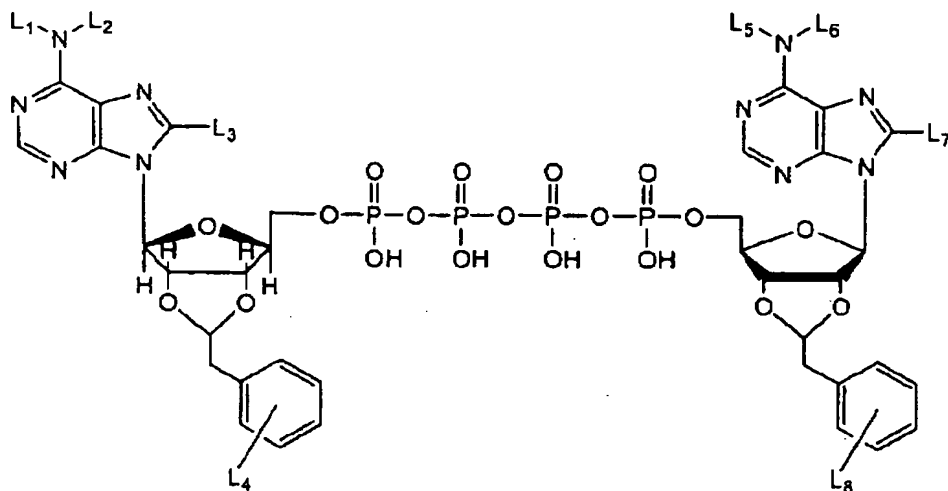
【化29】

(15)

27

28

式 I c



【0051】 {式中、 L_1 、 L_2 、 L_5 、及び L_6 は、H、 C_1 - C_4 アルキル、フェニル、 C_1 - C_{12} アシル、及びベンゾイルから成る群から独立に選ばれ； L_3 及び L_7 は、H、 C_1 - C_6 アルキル、フェニル、 C_1 - C_6 アルキルチオ、 CF_3 、 CF_2CF_3 、及び N_3 から成る群から独立に選ばれ；そして L_4 及び L_8 は、H、 C_1 - C_6 アルキル、アリール、 C_1 - C_3 アルキルチオ、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $-CN$ 、及び N_3 から成る群から独立に選ばれる。}。

* 【0052】 式 (Ic) の好ましい化合物は、式中、 $L_1=L_2=L_3=L_4=L_5=L_6=L_7=L_8=H$ である。

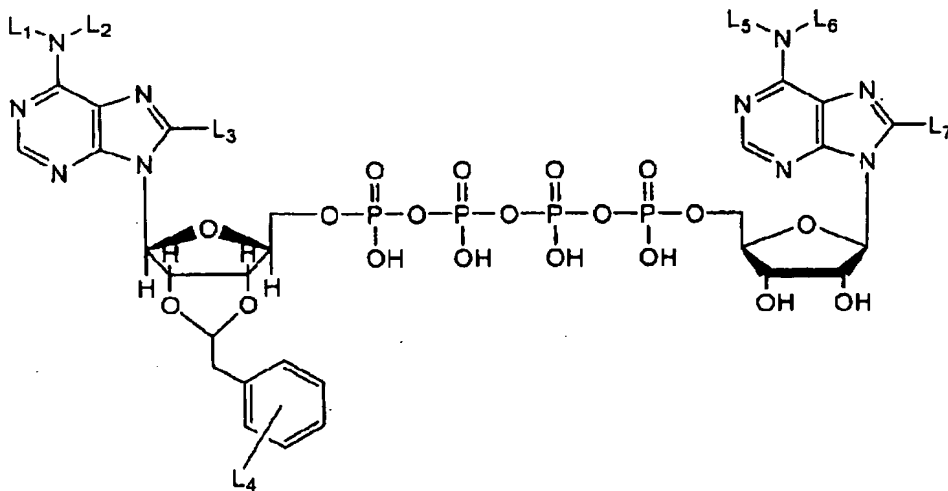
【0053】 式 (I) の、他の好ましい化合物は、その構造体が以下の式 (Id) に定める範囲内にある分子、又はそれらの2'-エステル若しくはエーテル、又はそれらの3'-エステル若しくはエーテルである：

【0054】

【化30】

*

式 I d



【0055】 {式中、 L_1 、 L_2 、 L_5 、及び L_6 は、H、 C_1 - C_4 アルキル、フェニル、 C_1 - C_{12} アシル、及びベンゾイルから成る群から独立に選ばれ； L_3 及び L_7 は、H、 C_1 - C_6 アルキル、フェニル、 C_1 - C_6 アルキルチオ、 CF_3 、 CF_2CF_3 、及び N_3 から成る群から独立に選ばれ；そして L_4 は、H、 C_1 - C_6 アルキル、アリール、 C_1 - C_3 アルキルチオ、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $-CN$ 、及び N_3 から成る群から選ばれる。}。

【0056】 式 (Id) の特に好ましい化合物は、式中、 $L_1=L_2=L_3=L_4=L_5=L_6=L_7=H$ である。

【0057】 式 (I) の、さらに好ましい化合物は、その構造体が以下の式 (Ie) に定める範囲内にある分子である：

【0058】

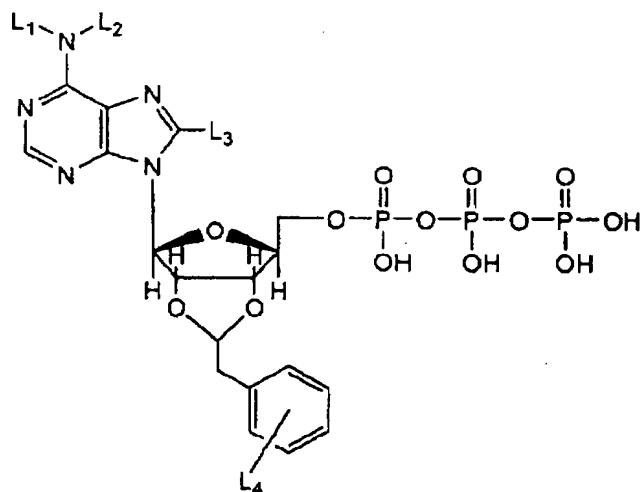
【化31】

(16)

29

式 I e

30



【0059】{式中、 L_1 及び L_2 は、H、 C_1 - C_4 アルキル、フェニル、 C_1 - C_{12} アシル、及びベンゾイルから成る群から独立に選ばれ； L_3 は、H、 C_1 - C_6 アルキル、フェニル、 C_1 - C_6 アルキルチオ、 CF_3 、 CF_2CF_3 、及び $-N_3$ から成る群から選ばれ；そして L_4 は、H、 C_1 - C_6 アルキル、アリール、 C_1 - C_3 アルキルチオ、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $-CN$ 、及び $-N_3$ から成る群から選ばれる。}

【0060】式 (Ie) の好ましい化合物は、式中、 $L_1=L_2=L_3=L_4=H$ である。

【0061】一般的に、アルキル基は、不飽和の有無、及びヘテロ原子の有無にかかわらず、直鎖又は分岐のいずれかで1~8の炭素を含み；シクロアルキル基は、不飽和の有無、及びヘテロ原子の有無にかかわらず、3~8の炭素を含み；アラルキル基は、アルキル部分に1~5の炭素を含み、かつ、アリール部分のヘテロ原子の有無にかかわらず、環あたり4~8の炭素の単環式又は多環式部分を持ち；アリール基は、ヘテロ原子の有無にかかわらず4~10の炭素の環式部分を含み；そしてこれらの基は、置換基を有するかもしれない。

【0062】アルキル基の制限による別段の拘束がない限り、アルキルは、ヒドロキシ (C_1 -3) アルコキシ、トリフルオロメチル、(C_1 -3) チオアルキル、ハロ、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アルコシカルボニル、カルボキシル、シアノ、場合により1~2のハロ原子及びトリフルオロメチルで置換されたフェニルから成る群から選ばれる1~3の置換基を用いて場合により置換されうる。

【0063】個々の置換基に関する規定による別段の拘束がない限り、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及び複素環式基は、アルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、複素環式、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、アシル、アシルオキシ、アミノアシル、アシルアミノ、カルボキ

シ、シアノ、アルコシカルボニル、チオアルキル、チオフェニルなどから成る群から選ばれる1~3の置換基を用いて場合により置換される。好ましい置換基は、アルキル、アルコキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、トリハロメチル、チオアルキル、及びアミノを含む。

【0064】先の群中の置換基は、制限されることなく、ヒドロキシ、ニトロ、メトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンジル、チオアルキル、アルコキシ、カルボキシル、シアノ、アミノ、置換されたアミノ、トリフルオロメチル、フェニル、シクロプロピル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルでありうる。

【0065】好ましいヘテロ原子は、酸素、窒素、及び硫黄であり、酸素が最も好ましい。

【0066】本発明は、前述のヌクレオチド及びジヌクレオチド誘導体の無毒の、医薬として許容される塩、例えば、制限されることなく、リチウム、ナトリウム、若しくはカリウム塩のようなアルカリ金属塩、又はマグネシウム若しくはカルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；あるいは NH_4^+ 、 NEH_3^+ 、 $NE_2H_2^+$ 、 NE_3H^+ 、若しくは NE_4^+ (ここで、Eは C_1 -4アルキルである) のようなアンモニウム又はモノ-、ジ-、トリ-、又はテトラアルキル・アンモニウム塩をも含む。

【0067】医薬として許容される塩は、親化合物の所望の生物生理活性を維持し、望ましくない毒素学的効果を与えない塩である。好ましい対イオンは、ナトリウム、リチウム、又はカリウムのような一価のイオンである。

【0068】本発明は、前述のヌクレオチド及びジヌクレオチド誘導体の無毒の、医薬として許容されるエステル及びアミド、例えば、制限されることなく、酢酸エステル若しくはアセトアミド；ギ酸エステル若しくはホルムアミド、安息香酸エステル若しくはベンズアミド、又

(17)

31

はペンタン酸エステル若しくはペンタンアミドをさらに含みもする。

【0069】化合物の調製方法

本発明の化合物は、周知の化学的な手順を用いて当業者により都合よく合成されうる。モノヌクレオシド・モノ-、ジ-、及びトリホスフェート、ホスホン酸誘導体、並びにイミドトリホスフェートは、商業的な製造業者からの得られるか、又は化学文献に見られる種々のリン酸化反応を使いヌクレオシドから合成されうる。対称及び非相称ジヌクレオチド・ポリホスフェートは、カップリング剤、例えば、制限されることなく、ジシクロヘキシルカルボジイミド若しくは1,1'-カルボニルジイミダゾールによる、ヌクレオシド・モノ-、ジ-、又はトリホスフェートの活性化、続いて、活性化された部分が同じか又は異なる可能性があるもう1つのヌクレオシド・モノ-、ジ-、トリホスフェートとの縮合によって調製される。ジシクロヘキシルカルボジイミドを用いたヌクレオシド・トリホスフェートの活性化は、トリホスフェートの末端のリン酸上にユニークな置換基を導入する種々の求核試薬と反応しうる活性化された化学種としての環式トリメタホスフェートを生じる。

【0070】本発明の化合物は、誘導体化又はヌクレオシド・レベルの置換、続いて前記のようなリン酸化及び縮合により調製されうる；あるいは、上記反応は、前もって形成されたモノ-又はジヌクレオチドに対しそのまま実施されうる。

【0071】式(Ia)及び(Ib)において、一般にY、Y'、Z、及びZ'の置換基は、制限されることなく、アルコール、エーテル、エステル、カルバメート、カーボネート、又アセタールであり、ここで酸素上の置換基は、式(II)及び/又は式(III)により通常説明される。前記置換基は以下のとおり導入されうる：エーテルは、適切な溶剤中で適当な塩基の存在下、アルキル化剤とのヌクレオシド中のフラノースのヒドロキシル基の反応により容易に調製されうる。

【0072】エーテルは、適当な有機、又は無機塩基の存在下、適当な有機酸の活性化された形態、例えば酸ハロゲン化物、又は酸無水物とヌクレオシド、又はヌクレオチド中のフラノースのヒドロキシル基の反応により容易に調製されうる。あるいは、ジシクロヘキシルカルボジイミド、又は1,1'-カルボニルジイミダゾールのような適当なカップリング試薬が、類似の結果を達成するために有機酸の活性化に使用されうる。

【0073】カルバメート又はチオカルバメートは、不活性な溶媒中で、それぞれ、多くの市販のイソシアネート又はイソチオシアネートのいずれかとヌクレオシド又はヌクレオチド中のフラノースのヒドロキシル基の反応により最も都合よく調製されうる。

【0074】あるいは、所望のイソシアネート又はイソチオシアネートが商業的な製造業者から入手できないと

32

き、それぞれ、ホスゲン又はチオホスゲン、あるいは化学的同等物の使用により対応するアミンから調製できる。

【0075】カーボネート又はチオカーボネートは、有機又は無機塩基の存在下、適当なハロ・ホルメートとヌクレオシド、又はヌクレオチド中のフラノースのヒドロキシル基の反応により合成されうる。

【0076】ヌクレオシドは、トリメチル・ホスフェートのオキシ塩化リンを使ってヌクレオチド・モノホスフェートに変換されうる。加水分解、そしてワークアップ、続くクロマトグラフィー精製が、対応のモノホスフェート誘導体を生じる。モノホスフェートは、ジ-又はトリホスフェート、ホスホン酸無水物誘導体、ホスホンアミド誘導体、ジヌクレオチド・ポリホスフェート、ジヌクレオチド・ホスフェート/ホスフェート無水物、又はジヌクレオチド・イミドホスフェート誘導体を得るために文献の手順を用いてさらに修飾されうる。

【0077】式(I)、(Ia)、及び(Ib)において、Y'とZ'及び/又はYとZの置換基は、場合により一緒にアセタール、ケタール、又はオルソエステルを形成する。アセタール及びケタールは、酸触媒の存在下、アルデヒド又はケトン、あるいはそれらの化学的同等物と適切なヌクレオシド又はヌクレオチド中のフラノースの隣接する2'-及び3'-ヒドロキシル基の反応により容易に調製されうる。特に有利な点は、他の分子の完全な状態に全く影響せずに変換を成し遂げうるギ酸のような有機酸の使用にある。あるいは、トリクロロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などのような強酸が、不活性な溶媒を用いた結合において触媒作用を果たす量で使用される。ある場合において、ギ酸のような他の酸との結合において強酸の使用が好ましい。

【0078】同様に、環式オルソエステルは、酸の存在下、アシル・オルソエステルとフラノースの隣接する2'-及び3'-ヒドロキシル基の反応により調製されうる。

【0079】誘導体化されるべきヌクレオシド又はヌクレオチドが、6-アミノ官能性を含むプリンであるか又は4-アミノ官能性を含むピリミジンであるとき、フラノース環の2'-若しくは3'-ヒドロキシル、及び/又は2'若しくは3'ヒドロキシルのカルバメート又はチオカルバメートに関する先に記載されたように、それは、それぞれ、イソシアネート又はイソチオシアネートを用いた処理によりそれぞれの尿素又はチオ尿素に変換されうる。イソシアネート又はイソチオシアネートとアミノ基の反応が反応の化学量論の適切な操作により、フラノースのヒドロキシル基の存在下で実施されることが発見された。

【0080】記載した全ての誘導体化反応は、複数の産物をもたらす、前もって形成されたジヌクレオチド・ポリホスフェートに対して実施されうる。相対的な産物の比率は、反応化学量論、及びいずれの複合反応基が存在するかに依存している。複数の産物が得られたとき、予

(18)

33

備の逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC) の使用によりこれらを都合よく分けることができる。特に有利な点は、酢酸アンモニウム緩衝液で始まり、メタノールで終わるグラジエントを用いた結合におけるC18又はフェニル逆相カラムである。緩衝液の使用は、ヌクレオチドの安定性を与え、かつ、産物の溶出ピークの形状を改善し、そしてメタノールの使用は、これらの脂肪族化合物のカラムからの効果的な脱着を可能にする。さらに、メタノールと連動した酢酸アンモニウム緩衝液の使用は、単離すべきクロマトグラフィー処理した産物の続く留去及び揮発性の塩の凍結乾燥を可能にする。

【0081】複数の産物の分離がHPLCによってなされる一方で、反応結果からの所望の産物の収率を増やすためのもう1つの戦略は、ヌクレオシド-又はヌクレオチド-開始材料に最初に保護基を導入することである。この戦略は、続く試薬との反応が可能な単一の反応的な官能性を持つ材料を生産することができる。保護基は、前もって形成したジヌクレオシド・ポリホスフェートに導入されうるか、あるいはヌクレオシド・モノ-、ジ-、若しくはトリホスフェートで実行されうる。これらの材料は、クロマトグラフィー又は他の手段で精製されうる。さらなる官能化、続く脱保護は、選択的に官能化された産物をもたらす。この新しい材料は、さらなる縮合反応に使用されうるか、又は結果において所望の最終産物でありうる。

【0082】当業者は、前記開始材料が変更される可能性があり、そして本発明に含まれる化合物を製造するために追加のステップが使用されることを認識するであろう。ある場合において、特定の反応的な官能性の保護は、前述の変換のいくつかを達成する必要があるかもしれない。一般的に、このような保護基の必要性、並びにこのような基の接着及び除去に必要な条件は、有機合成分野の当業者にとって明白ある。

【0083】投与方法

本明細書中に記載の活性化合物は、いずれかの適当な手段により患者の痛みのある部分に投与されるが、好ましくは、注入、滴下、スプレー、フォーム、又はゲルの形状で活性化合物の懸濁液又は懸濁ゲルを投与することにより導入される。あるいは、活性化合物を含むリポソームが、痛みを和らげるために痛みのある部分に利用されうる。さらに、活性化合物は、ポンプ-カテーテル・システムを用いて痛みのある部分に注入される。本発明の他の態様は、連続的又は選択的徐放デバイス、例えば膜、例えば、制限されることなく、Ocuser (商標) システム (Alza Corp., Palo Alto, CA) に利用されている膜の中に含まれる活性化合物を含む。さらなる態様において、活性化合物は、眼の上に置かれるコンタクトレンズ、又は皮膚の上に置かれるか若しくは細胞層に触れる絆創膏、ガーゼ、又はスポンジに含まれるか、それにより運ばれうるか、あるいはそこに接着されうる。本発

34

明の他の態様は、痛みを和らげる物質を痛みのある部分に適用するために使用されう綿球又はスポンジの中、又はその上に置かれている本願発明の活性化合物を含む。本発明の他の態様は、痛みのある部位に利用されうる液体スプレー剤又はフォーム中に含まれる活性化合物を含む。本発明の他の態様は、痛みのある部分に直接的に、又は痛みのある部分の表面上若しくは表面下への活性化合物の注入を含む。

【0084】本発明の他の態様において、活性化合物は、膈投与のために処方される。適切であることが本技術分野で知られるような担体を活性化合物に加えて含むペッサリー、タンポン、スポンジ、クリーム、ゲル、ペースト剤、フォーム、又はスプレー剤が、本発明のこの態様に含まれる。

【0085】本発明のさらなる態様において、活性化合物は、坐剤としての投与のために処方される。低温融解ワックス、例えば、脂肪酸グリセリド又はカカオ脂の混合物を、まず溶かし、そして活性化合物を均一に分散させる。次に、融解した均一な混合物を都合のよいサイズの鋳型に注ぎ、その後冷やして、そして固化化させる。

【0086】本発明の医薬組成物に含まれる活性化合物の量は、痛みを和らげるのに有効な量である。本願発明の医薬組成物の活性化合物の実際の投与量レベルは、特定の組成物及び投与の様式を与えられる特定の患者のために所望の治療としての応答を達成するために有効である量の活性化合物を得ることができるように変更されうる。

【0087】選ばれた投与量レベルは、特定の化合物の活性、投与経路、治療される症状の重さ、並びに治療される患者の症状、及びこれまでの病歴に依存する。しかし、所望の治療効果の達成に必要とされるよりも低いレベルで化合物の投与を開始し、そして、所望の効果が達成されるまで徐々に薬剤投与量を増やすことが当業者に一般に知られている。好ましくは、投与量は、その部分の痛み応答を治療するか又は有意に減少させるために、約 10^{-10} ~約 10^{-1} モル/リットル、そしてより好ましくは約 10^{-6} ~ 10^{-1} モル/リットルの、対象の痛みのある部分の活性化合物の溶解濃度を達成するために十分な量である。所望の場合、効果的な日用量が、投与目的のために複数の投与量に分けられうる；その結果、1回の投与組成物は、前述の量か、又は日用量を埋め合わせるためのそれらの約数を含むかもしれない。

【0088】場合により、活性化合物を含む局所的な溶液は、皮膚、及び眼科分野の当業者が伝統的な基準を使って選択しうるような生体適合性溶媒を含む。溶媒は、制限されることなく、生理食塩水、水、ポリエーテル、例えばポリエチレングリコール、ポリビニル、例えばポリビニルアルコール、及びポビドン、セルロース誘導体、例えばメチルセルロース、及びヒドロキシプロピル・メチルセルロース、石油誘導体、例えば鉱油、及び白

(19)

35

色ワセリン、動物性脂肪、例えばラノリン、アクリル酸の重合体、例えばカルボキシポリメチレン・ゲル、植物性脂肪、例えば落花生油、多糖、例えばデキストラン、グリコサミノグリカン、例えばヒアルロン酸ナトリウム、並びに塩、例えば塩化ナトリウム、及び塩化カリウムを含む既知の眼科及び皮膚用の溶媒から選ばれる。

【0089】先に挙げた投与方法に加えて、以下の様々な方法が、局所的又は全身的のいずれかの投与経路により痛みの寛解のための有効量の式 (I) の化合物を投与するために使用されうる。そのような投与手段の一つが、医薬として有効量の活性化化合物を含む呼吸可能な粒子のエアゾル懸濁液の吸入によるものである。活性化化合物は、直接的に肺表面上の痛みのある部分に作用するか、又は肺を介して血流に吸収されて、その後に体の痛みのある部分の痛みを軽減することができる。呼吸可能な粒径は、吸入で口及び喉頭を通過するのに十分に小さい粒子サイズを有する液体又は個体である；一般的に、直径約1~10ミクロン、しかしより好ましくは直径約1~5ミクロンの範囲にある粒子が吸入可能だと考えられる。あるいは、活性化化合物は、活性化化合物を含むより大きな粒子の吸入により直接的に咽喉、口腔咽頭、又は上気道の表面上の痛みのある部分に作用しうる。組成物の粒子サイズが直径約10~200ミクロン、しかしより好ましくは直径20~100ミクロンの範囲の中で選ばれるとき、この粒子及び活性化化合物は、咽喉及び上気道の上の上皮層に堆積し、それらの部分の痛みを和らげる方法を提供する。

【0090】さらなる方法が、経鼻投与により存在するかもしれない。活性化化合物の溶液又は懸濁液が、例えばドロップパー、ピペット、又はスプレー剤を用いた伝統的な手段によって直接的に鼻腔に適用される。製剤は、単回又は複数回投与の形式で提供されうる。ドロップパー又はピペットによる投与の場合、適当な、所定の量の溶液又は懸濁液が投与されうる。あるいは、スプレー剤は、例えば、定量の、噴霧スプレー・ポンプ、又は、例えばスプレー剤瓶によって生み出される活性化化合物を含むミストの吸入による他の既知の方法の手段によりデリバリーされる。

【0091】対象の眼への活性化化合物の投与手段は、このような治療が必要な対象の眼に液体/液体の懸濁液、又は点眼剤若しくは目薬の形態での他の医薬として許容される製剤の投与を含む。

【0092】あるいは、液剤の点鼻剤か、又は対象が吸入する呼吸可能な粒子のスプレー式点鼻薬は、鼻、鼻咽通、又は副鼻腔の痛みのある部分を治療することに使用されうる。スプレー式点鼻薬、点鼻剤、又は点眼剤に使用するための活性化化合物の液状医薬組成物は、活性化化合物を適当な溶媒、例えば当業者に知られる技術による無菌の、パイロジェンを含まない水、又は無菌の生理食塩水と組み合わせることにより調製される。

36

【0093】活性化化合物の経口投与手段は、錠剤、ロゼンジ、水性、若しくは油性の懸濁液、分散性粉末、若しくは顆粒剤、エマルジョン、硬、若しくは軟カプセル剤、シロップ剤、又はエリキシル剤の形態で活性化化合物を含む医薬組成物を含む。経口使用を意図する組成物は、医薬組成物の製造のために本技術分野に知られるいずれかの方法に従い調製されることができ、そしてそのような組成物は、医薬としてふさわしい、そして口当たりがよい製剤を提供するために、甘味剤、香料添加剤、着色剤、及び保存剤から成る群から選ばれる1以上の剤を含む。錠剤は、錠剤の製造に好適な、無毒の医薬として許容される賦形剤との混合物の状態で有効成分を含む。これらの賦形剤は、例えば不活性な希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、又はリン酸ナトリウム；粒状化及び崩壊剤、例えばコーンスターチ又はアルギン酸；接着剤、例えばスターチ、ゼラチン、又はアラビアゴム；並びに潤沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、又はタルクを含む。錠剤は、コートされないか、又既知の技術によってコートされ、胃腸管における崩壊及び溶解を遅らせ、それによってより長期間に渡る持続した作用を提供する。例えば、グリセリル・モノステアレート又はグリセリル・ジステアレートのような時間延長材料が利用されうる。経口使用のための製剤は、有効成分が不活性な固形希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、又はカオリンと混合される硬いゼラチン・カプセルとしてか、あるいは有効成分が水、又は油媒質、例えば落花生油、流動パラフィン、又はオリーブ油と混合される柔らかいゼラチン・カプセルとして提供されることもできる。

【0094】対象の痛みを和らげるための活性化化合物の投与は、治療として有効量の化合物がそのような痛みの寛解を必要とする対象の部分における痛みを減らすような活性化化合物を含む坐剤の形態でありもする。

【0095】治療として有効量の活性化化合物のゲル、クリーム、又は懸濁液の直接的な術中の点滴注入法による活性化化合物の投与は、本願発明の他の態様である。活性化化合物は、適当なデリバリー方法による術前、術中、かつ/又は術後手順の中で鎮痛を必要としている部分に適用されうる。適切であることが本技術分野で知られているような許容される担体と配合された活性化化合物は、単回投与か、又は連続的、若しくは選択的放出デバイスを用いるかのいずれかによってデリバリーされもする。前述のデバイスは、制限されることなく、注射器、スプレー器、絆創膏、スポンジ、又は綿球である。

【0096】本発明の方法は、痛みを軽減するために一般に使用される他の治療剤、及びアジュバント剤と共に使用されることができ、それにより上記治療剤及びアジュバント剤の効果を高める。痛みの治療に使われる他の治療剤の例は、オピオイド(モルヒネ、フェンタニー

(20)

37

ル)、ナトリウム・チャンネル遮断薬(ノボカイン、リドカイン)、NSAIDs(アスピリン、イブプロフェン)、及びCOX2阻害剤(Vioxx、セレブレックス)を含んでいる。

【0097】鎮痛反応の所望のレベルを達成するために治療剤に高い投与量が求められることがたまにあるが、しかし、高い薬剤投与量は、非常に高い頻度の投与量に関係する不都合な効果にたいいてい関係がある。このように、一般に痛みを治療するために使用される他の治療剤と本発明の化合物の併用は、このような治療の必要な対象の痛みの同様の又は軽減されたレベルを達成するために、他の痛みを和らげる薬剤の低い投与量の使用を可能にするかもしれない；この併用療法は、そのような薬剤の長期投与に関係している不都合な副作用の頻度を減少させもする。

【0098】このように、本願発明の化合物の使用の他の利点は、痛みの治療のために使用される薬剤からの耐性、依存性、便秘、呼吸抑制、鎮静、及び/又は胃腸の副作用のような副作用の数及び/又は重さの減少であるかもしれない。

【0099】先の詳細な説明及び付随した実施例は、単なる説明であり、添付の請求項及びそれらの同等物によってのみ規定される本発明の範囲を制限するものではないことが知られている。

【0100】本発明の化学的構造、置換基、誘導体、中間体、合成、処方、及び/又は使用方法に関連するそれらを制限なしに含む様々な変更及び修飾が、本発明の本質及び範囲から逸脱することなく作られる。

【0101】実施例

実施例1. マウスの急性の痛みに対するホットプレート・アッセイ(Hotplate Assay)におけるAP4AmAの効果
ホットプレート・モデルのマウスにおけるP1-5'-[2'-(0)-, 3'-(0)-(ベンジル)メチレンジオキシ]アデノシン-P4-5'-アデノシン・テトラホスフェート(AP4AmA；フェニルアセトアルデヒドを伴うAP4A-2', 3'-モノアセタール)の作用は、式(I)の化合物の鎮痛効果を説明する。ホットプレートの温度を55℃に設定した。動物に20マイクロリットルの量で両後足の背側にAP4AmA又は生理食塩水を皮下投与した。この投与をホットプレート上への配置の5分前に起こした。モルヒネを10 mL/kgの量でマウスの首の後ろ首筋に皮下投与した。

【0102】後足をなめるまでの時間を効果の終了点として使用した。動物が36秒後にそれらの後足をなめなければ、それらがホットプレート誘発された痛覚を完全に保護したと考えた。次に、ベースラインとしての媒質、及び完全な保護としての36秒に対して前記応答を正規化することにより未加工の平均を、最大パーセント効果、MPE%に変換した。

【0103】図1は、急性痛覚の病状発現前モデル(ホットプレート・モデル)であるマウスにおけるAP4AmA(フェニルアセトアルデヒドを伴うAP4A-2', 3'-モノアセタール

38

ル)、及びモルヒネ投与の痛覚抑制効果を示す。前記結果は、ホットプレートにおいて、後足をなめるまでの時間の増加、最大パーセント効果におけるAP4AmAの投与量依存的な薬理学的効果をはっきりと説明する。この効果は、AP4AmAの最も高い投与量でモルヒネと統計的に同等であり、そして溶媒対照からは統計的に有意である。この実施例は、式(I)の化合物が急性の痛みの治療又は予防に有効であることを証明する。

【0104】実施例2. マウスの内臓痛に対する腹部狭窄感アッセイにおけるAP4AmAの効果
これらの実施例は、腹部狭窄感の2種類の類似モデルにおけるAP4AmAの効果を説明する；マウスの酢酸誘発性、及びフェニルベンゾキノ誘発性狭窄感。図2及び3に使用した方法は、Collier et. al (Collier, H. O. et al, Br. J. Pharmacol, Chemother. 32:295-310 (1968))により記載された腹部狭窄感試験の変法であった。

【0105】手短に言えば、図2において、各々の動物は、10 mL/kgの量で0.9%の酢酸の腹腔内(i.p.)注入を受けた。酢酸注入後すぐにこのマウスを観察チャンバーに移し、そして調査を可能にした。試験を酢酸注入の5分後に開始し、そして試験は、その間に腹部狭窄感の回数をカウントする10分間の観察から構成された。腹部狭窄感(abdominal Constriction)を、背中の凹型のアーチ形成を伴う胴体の縦への伸びであると規定した。AP4AmA及び媒質を、酢酸投与の3分前に10 mL/kgの量でi.p.投与し、一方モルヒネを、酢酸投与の25分前に10 mL/kgの量でi.p.投与した。

【0106】手短に言えば、図3において、各々の動物は、10 mL/kgの量で0.02%のフェニルベンゾキノンのi.p.注入を受けた。酢酸注入後すぐにこのマウスを観察チャンバーに移し、そして調査を可能にした。試験を酢酸注入の5分後に開始し、そして試験は、その間に腹部狭窄感の回数をカウントする10分間の観察から構成された。腹部狭窄感を、背中の凹型のアーチ形成を伴う胴体の縦への伸びであると規定した。AP4AmA及び媒質を、酢酸投与の3分前に10 mL/kgの量でi.p.投与し、一方モルヒネを、酢酸投与の30分前に10 mL/kgの量でi.p.投与した。

【0107】前記結果は、酢酸及びフェニルベンゾイルキノンによって誘発された狭窄感の両方で腹部狭窄感の減少におけるAP4AmAの投与量依存的な薬理学的効果をはっきり証明する。この効果は、酢酸モデルにおいて100 mg/kgのAP4AmAでモルヒネと統計的に違いがなく、そしてフェニルベンゾキノ・モデルにおいて30 mg/kgのAP4AmAはモルヒネと統計的に違いがない。この実施例は、式(I)の化合物が内臓痛の治療又は予防に有効であることを証明する。

【0108】実施例3. マウスの炎症性の痛みに対するホルマリン・アッセイにおけるAP4AmAの効果
この実施例は、持続する炎症性の痛みに対するホルマリ

(21)

39

ン・アッセイのフェーズ (II) のマウスにおけるAP4AmAの効果の説明する。手短に言えば、マウスに対し20マイクロリットルの5%の全強度ホルマリン溶液を右後足の背側に皮下 (s. c.) 注入した。マウスを観察ケージに戻した。ホルマリン注射の10分後に、マウスに対し濃度を変えて媒質又はAP4AmAのいずれかを右後足の同じ背側に10マイクロリットル皮下注入した。それらを観察ケージに戻し、そしてそれらが右後足をなめる回数をホルマリン投与後10分から30分までカウントした。

【0109】図4は炎症性体性痛の病状発現前モデル (ホルマリン・モデル、持続的痛みのフェーズ) のマウスにおけるAP4AmAの作用を示す。結果は、炎症を起こした後足をなめることに費やされる時間の継続時間の減少においてAP4AmAの投与量依存的な薬理学的効果をはっきりと証明する。この実施例は、式 (I) の化合物が炎症性の体性痛の治療又は予防に有効であることを証明した。

【0110】実施例4. ラットの神経障害性の痛みに対する脊髄神経 (L5/L6) 結紮モデルによるAP4AmAの効果 この実施例は、Kirn及びChung (Kirn and Chung, Pain 50:355-363 (1992)) により詳細に説明された神経結紮モデルの1つの触覚異痛モデルのラットにおけるAP4AmAの効果の説明する。無意識の (触覚) 異痛を、電子校正フォン・フライ・フィラメントを用いて計測された。

【0111】異痛試験の60分前にAP4AmAを足底下 (subplantar) 投与し、モルヒネの場合は、試験の60分前に腹腔内投与した。図5は、0.03 mg/mLの濃度で50マイクロリットルの容量で足に直接投与されるAP4AmAが、16 mg/kgで腹腔内投与されたモルヒネと同等のレベルまでネズミの異痛を覆しうることを説明する。

【0112】図5は、神経障害性の痛みの病状発現前モデル (脊髄神経 (L5/L6) 結紮モデル) のラットにおけるAP4AmAの作用を示す。結果は、異痛の後足を引っ込めるこ

40

とをラットに誘発するために要求されるグラム重量 (gram force) の増加におけるAP4AmAの薬理学的効果を説明する。この効果はモルヒネと統計的に異なることはなく、そして溶媒対照と有意に異なる。この実施例は、式 (I) の化合物が神経障害性の痛みの治療に有効であることを証明する。

【0113】本発明、並びにその製造及び使用の様式及び方法を、それに付随する同等物の製造及び使用をあらゆる当業者に可能にする程度に、十分な、明確な、簡潔な、そして的確な用語を用いてここに記載する。前記の本発明の好ましい態様、及びその修飾物は、請求項に示された本発明の範囲を逸脱することなくその範囲内で製造されることを理解すべきである。発明とみなされた主題を特に指摘し、そしてはっきりと請求するために、添付の請求項が本願明細書を結ぶ。

【図面の簡単な説明】

【図1】急性痛覚の病状発現前モデル (ホットプレート・モデル) であるマウスにおけるAP4AmA (フェニル・アセトアルデヒドを伴うAP4A-2', 3'-モノアセタール)、及びモルヒネ投与の痛覚抑制効果を示す。

【図2】マウスによる酢酸誘発性狭窄感の分析におけるAP4AmA及びモルヒネ投与の痛覚抑制効果を示す。

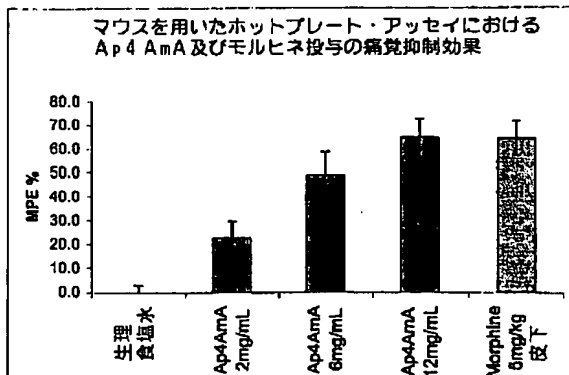
【図3】マウスによるフェニルベンゾイルキノン誘発性狭窄感の分析におけるAP4AmA及びモルヒネ投与の痛覚抑制効果を示す。

【図4】炎症性体性痛の病状発現前モデル (ホルマリン・モデル、持続的痛みのフェーズ) のマウスにおけるAP4AmAの作用を示す。

【図5】神経障害性の痛みの病状発現前モデル (脊髄神経 (L5/L6) 結紮モデル) のラットにおけるAP4AmAの作用を示す。

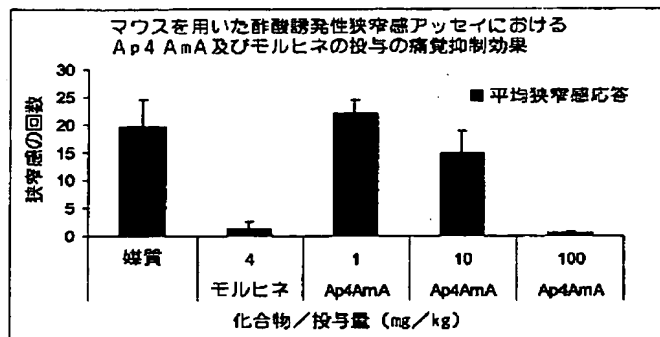
【図1】

図 1



【図2】

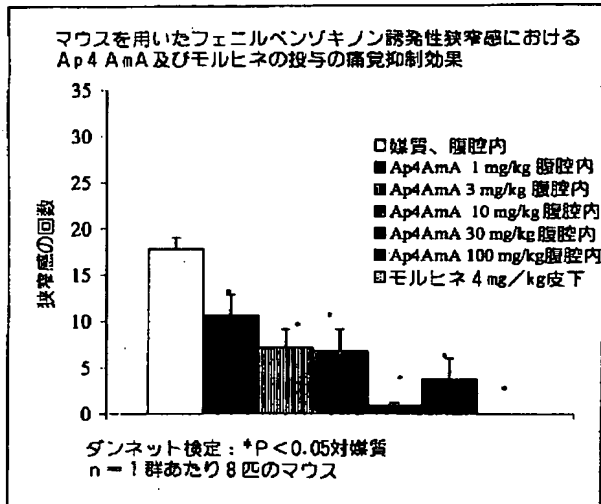
図 2



(22)

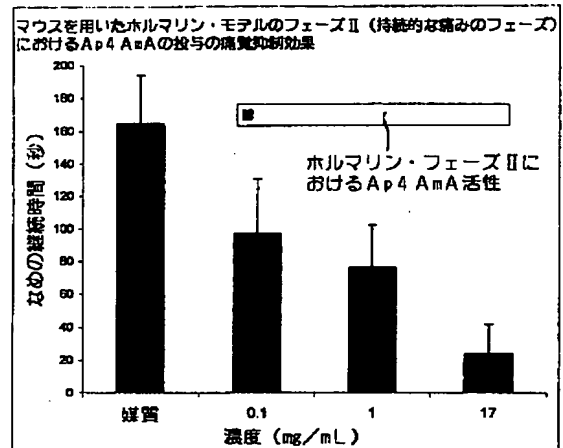
【図 3】

図 3



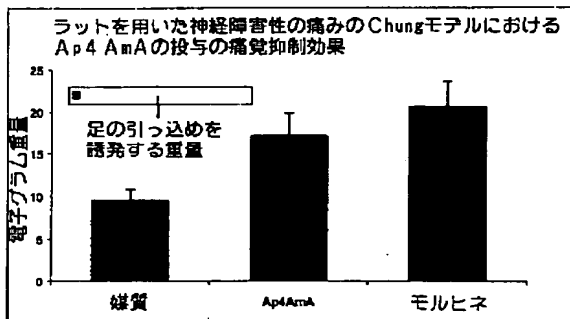
【図 4】

図 4



【図 5】

図 5



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

C 0 7 H 19/20
19/207

識別記号

F I

C 0 7 H 19/20
19/207

テーマコード (参考)

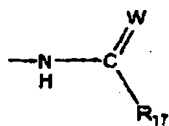
(72) 発明者 ウォード エム. ピーターソン
アメリカ合衆国, ノースカロライナ
27560, モリスビル, チャンドラー チェ
イス コート 202

(72) 発明者 クリストファー エス. クリーン
アメリカ合衆国, ノースカロライナ
27502, エイベックス, カレブラ ウェイ
208

F ターム (参考) 4C057 BB02 DD01 LL45 LL46
4C086 AA01 AA02 EA18 MA01 MA04
MA66 NA14 ZA08 ZB11

(32)

Formula VI



wherein:

W is oxygen or sulfur;

R₁₇ is amino or mono- or disubstituted amino such that the moiety according to Formula VI is a urea or thiourea; or

R₁₇ is alkoxy, aralkyloxy, aryloxy, substituted aralkyloxy, or substituted aryloxy, such that the moiety according to Formula VI is a carbamate or thiocarbamate; or

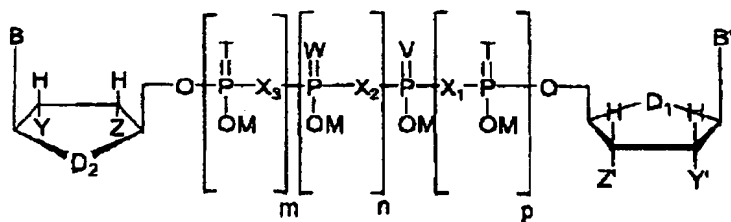
R₁₇ is alkyl, cycloalkyl, aralkyl, or aryl, with or without substituents or heteroatoms, such that the moiety according to Formula VI is an amide; and

R₁₈ is alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl, with or without substituents or heteroatoms.

3. The use according to Claim 2, wherein at least one of B or B' is adenine.

4. The use according to Claim 2, wherein said compound is a compound of Formula Ia:

Formula Ia



wherein:

M= H, or pharmaceutically-acceptable salt of this acid;

(23)

【外国語明細書】

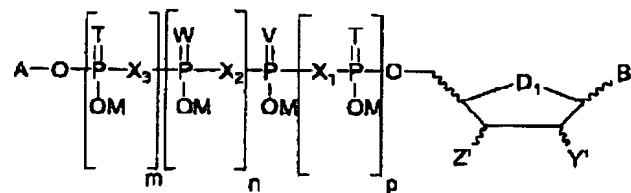
1. Title of Invention

Method for treating pain

2. Claims

1. A pharmaceutical composition for treating pain, wherein said pharmaceutical composition comprises a therapeutically effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or amide or ester thereof:

Formula I



wherein:

X_1 , X_2 , and X_3 are independently oxygen, methylene, monochloromethylene, dichloromethylene, monofluoromethylene, difluoromethylene, or imido;

T, W, and V are independently oxygen or sulfur;

$m = 0, 1$ or 2 ;

$n = 0$ or 1 ;

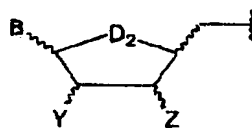
$p = 0, 1$, or 2 ;

where the sum of $m+n+p$ is from 0 to 5 ;

each M is independently hydrogen or a pharmaceutically-acceptable inorganic or organic counterion;

$A = M$, or

A is a nucleoside residue which is defined as:



and is linked to the phosphate chain via the $5'$ position of the furanose or carbocycle;

Z is H, F or OR_1 ;

Z' is H, F or OR_2 ;

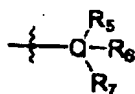
(24)

Y is H, F or OR₂;

Y' is H, F or OR₄;

R₁, R₂, R₃, and R₄ are independently H or a residue according to Formulas II and/or III;
 provided that when A=M, at least one of Y' and Z' equals OQ(R₅R₆R₇) under the definition of Formula II; or Y' and Z' taken together form a ring as defined in Formula III;
 further provided that when A is a nucleoside, at least one of Y, Y', Z, or Z' equals OQ(R₅R₆R₇) under the definition of Formula II; or either Y and Z taken together, or Y' and Z' taken together form a ring as defined in Formula III;
 D₁ and D₂ are independently O or C;

Formula II



wherein:

Q is a carbon atom;

R₅, R₆, and R₇ are independently H, F, alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl, substituted aralkyl, or heterocyclic moiety, or

R₅ and R₆ are taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring of 4 to 7 members, such that the moiety defined according to Formula II when attached to the oxygen is an ether; or

R₅ and R₆ are taken together as oxygen or sulfur doubly bonded to Q, and R₇ is alkyl, cycloalkyl, aralkyl, substituted aralkyl, aryl, or a heterocycle of 4 to 7 members, such that the moiety defined according to Formula II when attached to the oxygen is an ester or thioester; with the provision that when R₅ and R₆ are taken together as oxygen, and A=M, and X₁=oxygen, then R₇ is not benzoylbenzoyl; or

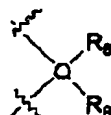
R₅ and R₆ are taken together as oxygen or sulfur doubly bonded to Q, and R₇ is amino or mono- or disubstituted amino, where the substituents are alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl, substituted aralkyl, or substituted aryl, or where the substituents on nitrogen form a

(25)

heterocyclic ring of 4 to 7 members such that the moiety according to Formula II when attached to the oxygen is a carbamate or thiocarbamate; or

R_5 and R_6 are taken together as oxygen or sulfur doubly bonded to Q, and R_7 is alkoxy, cycloalkoxy, aralkyloxy, aryloxy, substituted aralkyloxy, or substituted aryloxy, such that the moiety according to Formula II when attached to the oxygen is a carbonate or thiocarbonate;

Formula III



wherein R_1 and R_2 and/or R_3 and R_4 are taken together to form Q;

Q is a carbon atom;

R_5 and R_6 are taken together as oxygen or sulfur doubly bonded to Q to form a cyclical carbonate or thiocarbonate; or R_8 and R_9 can be taken together to form a ring of 4 to 7 members, with or without substituents, with or without unsaturation and with or without heteroatoms in the ring, with the provision that when $A = M$, and $X_1 = \text{oxygen}$, said ring can have no more than two nitro groups as substituents or

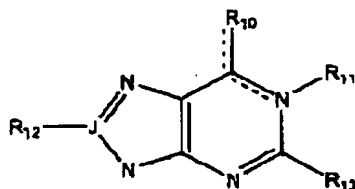
R_8 is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, substituted aralkyl, or heterocycle;

R_9 is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, substituted aralkyl, heterocycle, alkyloxy, cycloalkyloxy, aralkyloxy, aryloxy, substituted aralkyloxy, or substituted aryloxy, such that Q is part of an acetal-, ketal- or ortho ester moiety;

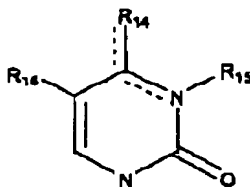
B and B' are independently a purine or a pyrimidine residue according to Formulas IV or V which is linked to the sugar via the 9- or 1- position, respectively;

(26)

Formula IV



Formula V



wherein:

R_{10} and R_{14} are independently hydroxy, oxo, amino, mercapto, alkylthio, alkyloxy, aryloxy, alkylamino, cycloalkylamino, aralkylamino, arylamino, diaralkylamino, diarylamino, N-alkyl-N-arylamino, or dialkylamino, where the alkyl and/or aryl groups are optionally linked to form a heterocycle; or

R_{10} and R_{14} are independently acylamino, according to Formula VI; or

when R_{10} or R_{14} has as its first atom nitrogen, R_{10} and R_{11} or R_{14} and R_{15} are taken together to form a 5-membered fused imidazole ring, optionally substituted on the imidazole ring of the etheno-compound with a substituted- or unsubstituted- alkyl, cycloalkyl, aralkyl, or aryl moiety, as described for R_3 - R_9 above;

J is carbon or nitrogen, with the provision that when J is nitrogen, R_{12} is not present;

R_{11} is hydrogen, O or is absent;

when present, R_{13} is hydrogen, alkyl, azido, amino, alkylamino, arylamino or aralkylamino, hydroxy, alkoxy, aryloxy or aralkyloxy, sulfhydryl, alkylthio, arylthio or aralkylthio, or ω -X(C₁₋₆alkyl)G-, wherein X is substituted- or unsubstituted- amino, mercapto, hydroxy or carboxyl and G is chosen from -O-, -S-, -NR₁₄-, -N(CO)R₁₅-, or N(CO)OR₁₅-;

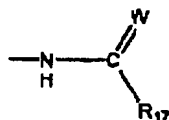
(27)

R_{13} is hydrogen, chlorine, fluorine, hydroxy, amino, monosubstituted amino, disubstituted amino, alkylthio, trifluoroalkylthio, arylthio, or aralkylthio, where the substituent on sulfur contains up to a maximum of 20 carbon atoms, with or without unsaturation;

R_{15} is hydrogen, or acyl;

R_{16} is hydrogen, alkyl, halo, aryl, aralkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, or substituted alkynyl;

Formula VI



wherein:

W is oxygen or sulfur;

R_{17} is amino or mono- or disubstituted amino such that the moiety according to Formula VI is a urea or thiourea; or

R_{17} is alkoxy, aralkyloxy, aryloxy, substituted aralkyloxy, or substituted aryloxy, such that the moiety according to Formula VI is a carbamate or thiocarbamate; or

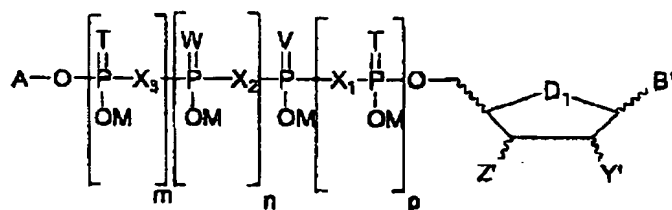
R_{17} is alkyl, cycloalkyl, aralkyl, or aryl, with or without substituents or heteroatoms, such that the moiety according to Formula VI is an amide; and

R_{18} is alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl, heterocyclic or heteroaryl.

2. Use of a nucleoside polyphosphate derivative for the preparation of a medicament for treating pain, wherein said nucleoside polyphosphate derivative is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or amide, or ester thereof:

(28)

Formula I



wherein:

X_1 , X_2 , and X_3 are independently oxygen, methylene, monochloromethylene, dichloromethylene, monofluoromethylene, difluoromethylene, or imido;

T , W , and V are independently oxygen or sulfur;

$m=0, 1$ or 2 ;

$n=0$ or 1 ;

$p=0, 1$, or 2 ;

where the sum of $m+n+p$ is from 0 to 5 ;

each M is independently hydrogen or a pharmaceutically-acceptable inorganic or organic counterion;

$A = M$, or

A is a nucleoside residue which is defined as:



and is linked to the phosphate chain via the $5'$ position of the furanose or carbocyclic;

Z is H , F or OR_1 ;

Z' is H , F or OR_2 ;

Y is H , F or OR_3 ;

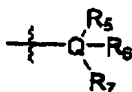
Y' is H , F or OR_4 ;

R_1 , R_2 , R_3 , and R_4 are independently H or a residue according to Formulas II and/or III;

(29)

provided that when $A=M$, at least one of Y' and Z' equals $OQ(R_5R_6R_7)$ under the definition of Formula II; or Y' and Z' taken together form a ring as defined in Formula III;
 further provided that when A is a nucleoside, at least one of Y , Y' , Z , or Z' equals $OQ(R_5R_6R_7)$ under the definition of Formula II; or either Y and Z taken together, or Y' and Z' taken together form a ring as defined in Formula III;
 D_1 and D_2 are independently O or C ;

Formula II



wherein:

Q is a carbon atom;

R_5 , R_6 , and R_7 are independently H , F , alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl, substituted aralkyl, or heterocyclic moiety, or

R_5 and R_6 are taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring of 4 to 7 members, such that the moiety defined according to Formula II when attached to the oxygen is an ether; or

R_5 and R_6 are taken together as oxygen or sulfur doubly bonded to Q , and R_7 is alkyl, cycloalkyl, aralkyl, substituted aralkyl, aryl, or a heterocycle of 4 to 7 members, such that the moiety defined according to Formula II when attached to the oxygen is an ester or thioester; with the provision that when R_5 and R_6 are taken together as oxygen, and $A=M$, and $X_1 = \text{oxygen}$, then R_7 is not benzoylbenzoyl; or

R_5 and R_6 are taken together as oxygen or sulfur doubly bonded to Q , and R_7 is amino or mono- or disubstituted amino, where the substituents are alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl, substituted aralkyl, or substituted aryl, or where the substituents on nitrogen form a heterocyclic ring of 4 to 7 members such that the moiety according to Formula II when attached to the oxygen is a carbamate or thiocarbamate; or

R_5 and R_6 are taken together as oxygen or sulfur doubly bonded to Q , and R_7 is alkoxy, cycloalkoxy, aralkyloxy, aryloxy, substituted aralkyloxy, or substituted aryloxy, such that

(30)

the moiety according to Formula II when attached to the oxygen is a carbonate or thiocarbonate;

Formula III



wherein R_1 and R_2 and/or R_3 and R_4 are taken together to form Q;

Q is a carbon atom;

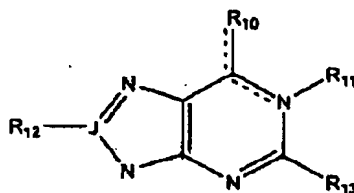
R_8 and R_9 are taken together as oxygen or sulfur doubly bonded to Q to form a cyclical carbonate or thiocarbonate; or R_8 and R_9 can be taken together to form a ring of 4 to 7 members, with or without substituents, with or without unsaturation and with or without heteroatoms in the ring, with the provision that when $A = M$, and $X_1 = \text{oxygen}$, said ring can have no more than two nitro groups as substituents or

R_8 is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, substituted aralkyl, or heterocycle;

R_9 is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, substituted aralkyl, heterocycle, alkyloxy, cycloalkyloxy, aralkyloxy, aryloxy, substituted aralkyloxy, or substituted aryloxy, such that Q is part of an acetal-, ketal- or ortho ester moiety;

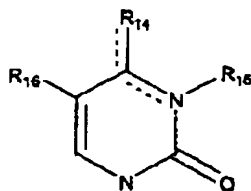
B and B' are independently a purine or a pyrimidine residue according to Formulas IV or V which is linked to the sugar via the 9- or 1- position, respectively;

Formula IV



(31)

Formula V



wherein:

R_{10} and R_{14} are independently hydroxy, oxo, amino, mercapto, alkylthio, alkyloxy, aryloxy, alkylamino, cycloalkylamino, aralkylamino, arylamino, diaralkylamino, diarylamino, N-alkyl-N-aryl amino, or dialkylamino, where the alkyl and/or aryl groups are optionally linked to form a heterocycle; or

R_{10} and R_{14} are independently acylamino, according to Formula VI; or

when R_{10} or R_{14} has as its first atom nitrogen, R_{10} and R_{11} or R_{14} and R_{15} are taken together to form a 5-membered fused imidazole ring, optionally substituted on the imidazole ring of the etheno-compound with a substituted- or unsubstituted- alkyl, cycloalkyl, aralkyl, or aryl moiety, as described for R_3 - R_9 above;

J is carbon or nitrogen, with the provision that when J is nitrogen, R_{12} is not present;

R_{11} is hydrogen, O or is absent;

when present, R_{12} is hydrogen, alkyl, azido, amino, alkylamino, arylamino or aralkylamino, hydroxy, alkoxy, aryloxy or aralkyloxy, sulfhydryl, alkylthio, arylthio or aralkylthio, or ω -X(C₁₋₆alkyl)G-, wherein X is substituted- or unsubstituted- amino, mercapto, hydroxy or carboxyl and G is chosen from -O-, -S-, -NR₁₈-, N(CO)R₁₈-, or N(CO)OR₁₈-;

R_{13} is hydrogen, chlorine, fluorine, hydroxy, amino, monosubstituted amino, disubstituted amino, alkylthio, trifluoroalkylthio, arylthio, or aralkylthio, where the substituent on sulfur contains up to a maximum of 20 carbon atoms, with or without unsaturation;

R_{15} is hydrogen, or acyl;

R_{16} is hydrogen, alkyl, halo, aryl, aralkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, or substituted alkynyl;

(33)

Z is H, or OR₁;

Z' is H, or OR₃;

Y is H, or OR₂;

Y' is H, or OR₄;

provided that at least one of Y, Y', Z, or Z' equals OQ(R₅R₆R₇) under the definition of Formula II; or Y and Z taken together, and/or Y' and Z' taken together form a ring as defined in Formula III;

D₁=O;

D₂=O or C;

at least one of B or B' is an adenine residue according to Formula IV; and the sum of m+n+p is 3.

5. The method according to Claim 4, wherein T = V = W = X₁ = X₂ = X₃ = D₁ = D₂ oxygen, B=B'=adenine, and R₁, R₂, R₃, and R₄ are independently H or CR₅R₆R₇, wherein R₅=R₆=H, and R₇= alkyl, aryl or arylalkyl, provided at least one of Y, Y', Z, and Z' is equal to OCR₅R₆R₇.

6. The method according to Claim 5, wherein said compound is selected from the group consisting of di-5'-[(2'-O-benzyl)adenosine] tetraphosphate, di-5'-[(3'-O-benzyl)adenosine] tetraphosphate, di-5'-[(2',3'-di-O-benzyl)adenosine] tetraphosphate, di-5'-[(2'-O-phenylethyl)adenosine] tetraphosphate, di-5'-[(3'-O-phenylethyl)adenosine] tetraphosphate, and di-5'-[(2',3'-di-O-phenylethyl)adenosine] tetraphosphate.

7. The method according to Claim 5, wherein said compound is selected from the group consisting of: P¹-5'-(2'-O-benzyl)adenosine-P⁴-5"-adenosine tetraphosphate, P¹-5'-(3'-O-benzyl)adenosine-P⁴-5"-adenosine tetraphosphate, P¹-5'-(2'-O-benzyl)adenosine-P⁴-5"-[(3"-O-benzyl)adenosine] tetraphosphate, P¹-5'-(2'-O-phenylethyl)adenosine-P⁴-5"-adenosine tetraphosphate, P¹-5'-(3'-O-phenylethyl)adenosine-P⁴-5"-adenosine tetraphosphate, and P¹-5'-(2'-O-phenylethyl)adenosine-P⁴-5"-[(3"-O-phenylethyl)adenosine] tetraphosphate.

(34)

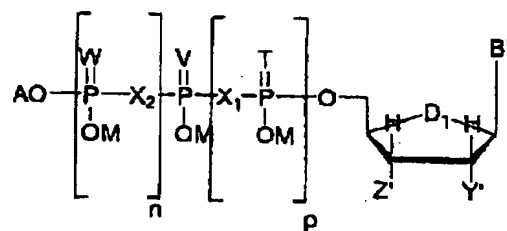
8. The use according to Claim 4, wherein $T = V = W = X_1 = X_2 = X_3 = D_1 = D_2 =$ oxygen, $B = B' =$ adenine, and $R_1, R_2, R_3,$ and R_4 are independently H or $CR_5R_6R_7$, wherein R_5 and R_6 are taken together as oxygen, and $R_7 =$ alkyl, aryl or arylalkyl, provided at least one of $Y, Y', Z,$ and Z' is equal to $OCR_5R_6R_7$.

9. The use according to Claim 8, wherein said compound selected from the group consisting of: di-5'-[(2'-O-benzoyl)adenosine] tetraphosphate, di-5'-[(3'-O-benzoyl)adenosine] tetraphosphate, di-5'-[(2',3'-di-O-benzoyl)adenosine] tetraphosphate, di-5'-[(2'-O-phenylacetyl)adenosine] tetraphosphate, di-5'-[(3'-O-phenylacetyl)adenosine] tetraphosphate, and di-5'-[(2',3'-di-O-phenylacetyl)adenosine] tetraphosphate.

10. The use according to Claim 8, wherein said compound is selected from the group consisting of: $P^1-5'-(2'-O-benzoyl)adenosine-P^4-5''-adenosine$ tetraphosphate, $P^1-5'-(3'-O-benzoyl)adenosine-P^4-5''-adenosine$ tetraphosphate, $P^1-5'-(2'-O-benzoyl)adenosine-P^4-5''-(3'-O-benzoyl)adenosine$ tetraphosphate, $P^1-5'-(2'-O-phenylacetyl)adenosine-P^4-5''-adenosine$ tetraphosphate, $P^1-5'-(3'-O-phenylacetyl)adenosine-P^4-5''-adenosine$ tetraphosphate, and $P^1-5'-(2'-O-phenylacetyl)adenosine-P^4-5''-(3'-O-phenylacetyl)adenosine$ tetraphosphate.

11. The use according to Claim 2, wherein said compound is a compound of Formula Ib:

Formula Ib



wherein:

$A = M;$

X_1 and $X_2 = O;$

$T, V,$ and $W = O;$

(35)

$M = H$ or a pharmaceutically-acceptable salt of this acid;

Y' is H , or OR_4 ;

Z' is H , or OR_3 ;

with the provision that at least one of R_3 or R_4 is a residue according to Formula II;

or that R_3 and R_4 taken together form a ring as defined in Formula III;

$D_1 = O$ or C ;

B' is an adenine residue according to Formula IV; and

the sum of $n + p$ is 2.

12. The use according to Claim 11, wherein $T = V = W = X_1 = X_2 = X_3 = D_1 = \text{oxygen}$, $B' = \text{adenine}$, and $R_3 = R_4 = H = \text{alkyl, aryl or arylalkyl}$, provided at least one of Y' and Z' equals to OR_3 or OR_4 , further provided that one of R_3 and R_4 is not H .

13. The use according to Claim 12, wherein said compound selected from the group consisting of 5'-(2'-O-benzyl)adenosine triphosphate, 5'-(3'-O-benzyl)adenosine triphosphate, 5'-(2',3'-di-O-benzyl)adenosine triphosphate, 5'-(2'-O-phenylethyl)adenosine triphosphate, 5'-(3'-O-phenylethyl)adenosine triphosphate, and 5'-(2',3'-di-O-phenylethyl)adenosine triphosphate.

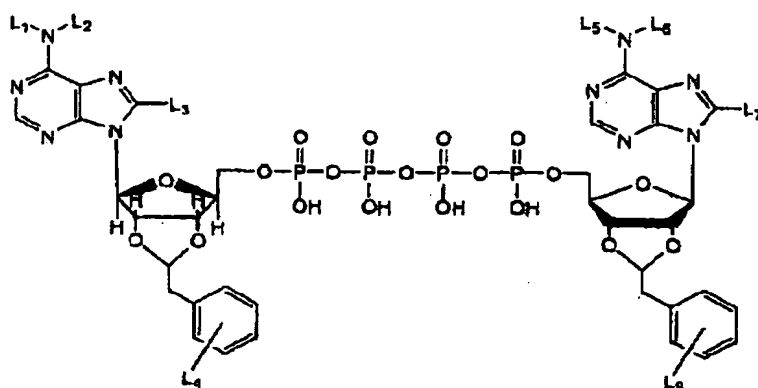
14. The use according to Claim 11, wherein $T = V = W = X_1 = X_2 = X_3 = D_1 = \text{oxygen}$, $B = B' = \text{adenine}$, and R_3 and R_4 are independently H or $CR_5R_6R_7$, provided at least one of Y' and Z' equals to $OCR_5R_6R_7$, wherein R_5 and R_6 are taken together as oxygen, and $R_7 = \text{alkyl, aryl or arylalkyl}$.

15. The use according to Claim 14, wherein said compound is selected from the group consisting of: 5'-(2'-O-benzoyl)adenosine triphosphate, 5'-(3'-O-benzoyl)adenosine triphosphate, 5'-(2',3'-di-O-benzoyl)adenosine triphosphate, 5'-(2'-O-phenylacetyl)adenosine triphosphate, 5'-(3'-O-phenylacetyl)adenosine triphosphate, and 5'-(2',3'-di-O-phenylacetyl)adenosine triphosphate.

16. The use according to Claim 2, wherein said compound is a compound of Formula Ic:

(36)

Formula Ic



wherein L_1 , L_2 , L_3 and L_4 are independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_4 alkyl, phenyl, C_1 - C_{12} acyl and benzoyl;

L_3 and L_7 are independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl, phenyl, C_1 - C_6 alkylthio, CF_3 , CF_2CF_3 , and $-N_3$; and

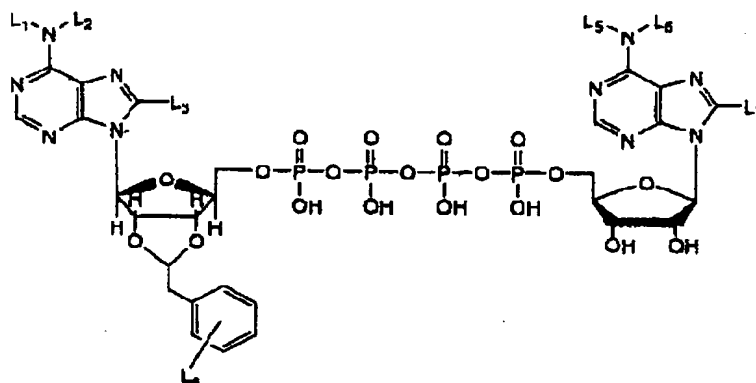
L_4 and L_8 are independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_3 alkylthio, CF_3 , CF_2CF_3 , $-CN$ and $-N_3$.

17. The use according to Claim 16, wherein $L_1 = L_2 = L_3 = L_4 = L_5 = L_6 = L_7 = L_8 = H$.

(37)

18. The use according to Claim 2, wherein said compound is a compound of Formula Id, or a 2'-ester or ether thereof, or 3'-ester or ether thereof:

Formula Id



wherein L_1 , L_2 , L_5 and L_6 are independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl, phenyl, C_1 - C_{12} acyl and benzoyl;

L_3 and L_7 are independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl, phenyl, C_1 - C_6 alkylthio, CF_3 , CF_2CF_3 , and $-N_3$; and

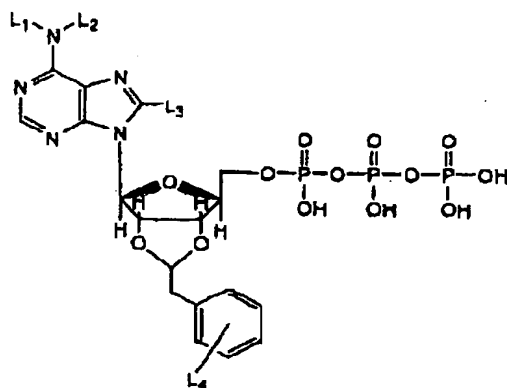
L_4 is selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_3 alkylthio, CF_3 , CF_2CF_3 , $-CN$ and $-N_3$.

19. The use according to Claim 18, wherein $L_1 = L_2 = L_3 = L_4 = L_5 = L_6 = L_7 = H$.

(38)

20. The use according to Claim 2, wherein said compound is a compound of Formula Ie:

Formula Ie



wherein L₁ and L₂ are independently selected from the group consisting of H, C₁-C₄ alkyl, phenyl, C₁-C₁₂ acyl and benzoyl;

L₃ is selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, phenyl, C₁-C₆ alkylthio, CF₃, CF₂CF₃, and -N₃; and

L₄ is selected from the group consisting of H, C₁-C₆ alkyl, aryl, C₁-C₃ alkylthio, CF₃, CF₂CF₃, -CN and -N₃

21. The use according to Claim 20, wherein L₁ = L₂ = L₃ = L₄ = H.

22. The use according to Claim 2, wherein said pain is traumatic pain, neuropathic pain, organ or tissue pain, or pain associated with diseases.

23. The use according to Claim 22, wherein said traumatic pain is pain resulting from injury, post surgical pain or inflammatory pain.

24. The use according to Claim 22, wherein said organ or tissue pain is ocular, corneal, bone, heart, skin, visceral, joint, dental, urogenital pain, or muscle pain.

(39)

25. The use according to Claim 22, wherein said diseases are cancer, AIDS, arthritis, herpes or migraine.
26. The pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein said pharmaceutical composition is administered topically to said subject.
27. The pharmaceutical composition according to Claim 1, wherein said pharmaceutical composition is administered via injection to said subject.

(40)

3. Detailed Description of Invention

TECHNICAL FIELD

This invention relates to a method of treating pain and pharmaceutical compositions of use in the treatment of pain, such as traumatic pain, neuropathic pain, organ or tissue pain, and pain associated with diseases. More particularly, the present invention relates to a method of decreasing or preventing pain associated with diseases, trauma or other conditions by administering pharmaceutical compositions of the present invention.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The general term "pain" is defined here to represent all categories of physical pain. This includes traumatic pain resulting from injury, surgery or inflammation. It also includes pain associated with diseases such as cancer, AIDS, arthritis, and herpes. Pain associated with neuropathy such as diabetic neuropathy, causalgia, brachial plexus avulsion, occipital neuralgia, fibromyalgia, vulvodynia, prostatic pain, pelvic pain, gout, and other forms of neuralgia, such as neuropathic and idiopathic pain syndromes are also included. Specific organ- or site-localized pain, such as headache, ocular and corneal pain, bone pain, urogenital pain, heart pain, skin/burn pain, lung pain, visceral (kidney, gall bladder, etc.) pain, joint pain, dental pain and muscle pain are further included in this invention. The general term "pain" also covers pain symptoms of varying severity, i.e. mild, moderate and severe pain, as well as those of acute and chronic pain.

Traumatic or nociceptive pain differs from neuropathic pain in that an external stimulus causes a normal sensory response to an insult or illness in the case of traumatic pain, whereas neuropathic pain results from injury to a portion of the nervous system and is typically not responsive to narcotic analgesics. Neuropathic pain often involves neural hypersensitivity and can persist without any overt external stimulus. (Goodman & Gilman's "The Pharmacologic Basis of Therapeutics", 1996, p. 529, McGraw-Hill).

The therapeutic objective of most pain therapy is to alleviate the symptoms of pain regardless of the cause. Current pain-control therapies include the use of opioid narcotic analgesics such as morphine and fentanyl, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as aspirin, ibuprofen and cyclooxygenase inhibitors, or ion channel blockers such as lidocaine and novocaine. These therapies all have limitations, however. Opioids can cause

(41)

tolerance, dependence, constipation, respiratory depression and sedation. NSAIDs have gastrointestinal side effects, can increase bleeding time, and are not effective in the treatment of severe pain. In the case of non-selective sodium channel blockers, central nervous system (CNS) side effects, cardiovascular side effects and corneal damage have been reported after use. Given the above limitations to currently known pain-control therapies, a need still exists for better pain-treatment methods.

Purine derivatives, acting via extracellular nucleotide receptors, have a variety of physiological and pathological roles in living tissues and cell types (Burnstock, *Drug Dev. Res.* 28:195-206 (1993)). Extracellular nucleotide receptors have been studied in a number of neurons from afferent and efferent nerve fibers including sensory, sympathetic, parasympathetic, mesenteric, and central neurons (Zhong, *et al. Br. J. Pharmacol.* 125:771-781 (1998)), and purines, such as ATP, function as excitatory neurotransmitters. These compounds are known to activate P2X receptors located on primary afferent nerve fibers and tissues of the spinal cord dorsal horn (Holton and Holton, *J. Physiol. (Lond.)* 126:124-140 (1954)). Neurons that process nociceptive information are also found in the spinal cord dorsal horn (Maciewicz, R. and Martin, J.B. in Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th Edition, McGraw-Hill, Inc., New York, Jean D. Wilson, et al., editors, 1991, P.93).

Nucleotide receptors, in particular, P2X receptors, are known to form homomultimers or heteromultimers in vitro. Two of the receptors/ subunits from the P2X family, P2X₂ and P2X₃, can form functional ATP-gated channels when expressed alone or when co-expressed in a heteromultimer form (P2X_{2/3}). These heteromultimers produce ion currents which are similar to currents seen in native sensory channels (Lewis, et. al, *Nature* 377:432-435 (1995)). Furthermore, nociception has been documented to occur via stimulation of these P2X receptors (in particular within the previously described P2X₂, P2X₃ and P2X_{2/3} receptor types), and activation of these P2X receptors with agonists such as ATP or benzoylbenzoyl-ATP is associated with hyperalgesic action (Chizh and Illes, *Pharmacol. Rev.* 53:553-568 (2000); Jarvis and Kowaluk, *Drug Development Res.* 52:220-231 (2001)). A contrasting example of the causal relationship between antagonism of these P2X receptors and antinociception is provided by the ATP-ketal derivative, TNP-ATP, which has been shown to produce antinociceptive effects in rats (Jarvis and Kowaluk, 2001). Substances previously shown to antagonize these P2X receptors (such as TNP-ATP), however, are generally known to have thermal instability and/ or receptor selectivity

(42)

problems; hence they are poor candidates for pharmaceutical development. The need still exists for new pain treatment methods based on materials with good receptor selectivity, chemical stability and low incidences of side effects.

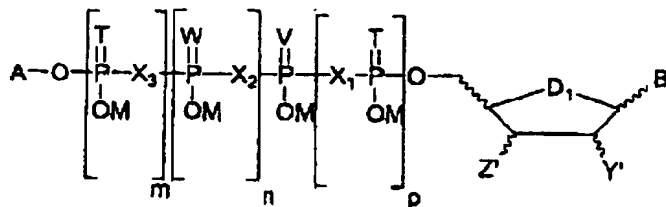
As described above, agents commonly used to treat pain may cause adverse side effects, and thus there is a continuing need for new agents that are both safe and effective in treating pain.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to a method of treating, reducing, or preventing pain. The present invention preferably comprises a method of treating, reducing, or preventing pain associated with traumatic pain, neuropathic pain, inflammatory pain, acute pain, chronic pain, organ or tissue pain, and pain associated with diseases. The method comprises administering to a subject a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a nucleotide receptor modulator. The nucleotide receptor modulator is preferably a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a P2X receptor antagonist. The P2X receptor is preferably a P2X₃ receptor complex comprising at least one P2X₃ subunit.

The P2X receptor antagonists particularly useful for this invention are mononucleoside polyphosphate derivatives or dinucleoside polyphosphate derivatives. In one embodiment, the P2X receptor antagonists useful for this invention are mononucleoside polyphosphate derivatives or dinucleoside polyphosphate derivatives of general Formula I.

Formula I



One embodiment of the present invention relates to pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or a

(43)

pharmaceutically acceptable salt, amide, or ester thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention relates to a method for reducing pain in a mammal in need of such treatment comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt, amide, or ester thereof in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

The compounds of the present invention can be used alone to treat pain. The compounds of the present invention can also be used in conjunction with other therapeutic agents or adjunctive therapies commonly used to treat pain, thus enhancing the therapeutically desired effect of pain reduction at the area or areas in need of treatment.

~~BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES~~

Figure 1 shows the antinociceptive effect of administration of AP₄AmA (AP₄A-2', 3'-monoacetal with phenyl-acetaldehyde) and morphine in the mouse in a preclinical model of acute nociception (the hotplate model).

Figure 2A shows the antinociceptive effect of administration of AP₄AmA and morphine in the acetic acid induced constriction assay in mice.

Figure 2B shows the antinociceptive effect of administration of AP₄AmA and morphine in the phenylbenzoylquinone induced constriction assay in mice.

Figure 3 shows the action of AP₄AmA in the mouse in a preclinical model of inflammatory somatic pain (the formalin model, persistent pain phase).

Figure 4 shows the action of AP₄AmA in the rat in a preclinical model of neuropathic pain (the Spinal Nerve (L5/L6) Ligation model).

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The applicants have unexpectedly discovered that compounds of the present invention are useful in treating pain. As shown herein, pharmaceutical compositions containing compounds of the present invention of Formula I have utility in the attenuation of pain signaling and therefore are useful for the treatment or prevention of pain. The method of the present invention does not have many of the deficiencies and side effects of current commercial compounds and fulfills a need in treating pain by new modes or targets.

(44)

According to the present invention, the method of treating pain is in a subject in need of such treatment regardless of the cause or location of the bodily pain. The method according to a preferred embodiment of the present invention reduces pain with furanose-modified nucleoside polyphosphate derivatives and/or their dinucleotide analogs. The method comprises administering to a subject a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of Formula I (the subject is a mammal, preferably a human). The methods of the present invention are useful in the treatment of pain comprising traumatic pain, neuropathic pain, organ or tissue pain, or pain associated with diseases. An effective amount of said compound is an amount that leads to a reduction of nociception and/or ameliorates the symptoms of pain.

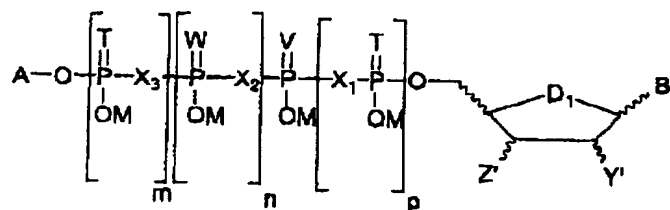
The method of the present invention alleviates the symptoms of pain regardless of the cause of the pain. Pain treatable by the present method includes traumatic pain, neuropathic pain, organ and tissue pain, and pain associated with diseases. Traumatic pain includes pain resulting from injury, post-surgical pain and inflammatory pain. Neuropathic pain includes neuropathic and idiopathic pain syndromes, and pain associated with neuropathy such as diabetic neuropathy, causalgia, brachial plexus avulsion, occipital neuralgia, fibromyalgia, gout, and other forms of neuralgia. Organ or tissue pain includes headache, ocular pain, corneal pain, bone pain, heart pain, skin/burn pain, lung pain, visceral pain (kidney, gall bladder, etc.), joint pain, dental pain, muscle pain, pelvic pain, and urogenital pain (e.g. vulvodynia and prostaticdynia). Pain associated with diseases includes pain associated with cancer, AIDS, arthritis, herpes and migraine. The present invention reduces pain of varying severity, i.e. mild, moderate and severe pain in acute and/or chronic modes.

Description of Compounds

The nucleotide and dinucleotide compounds useful for this invention include compounds of Formula I, and amides, esters, or salts thereof.

(45)

Formula 1



wherein:

X_1 , X_2 , and X_3 are independently oxygen, methylene, monochloromethylene, dichloromethylene, monofluoromethylene, difluoromethylene, or imido;

T , W , and V are independently oxygen or sulfur;

$m = 0, 1$ or 2 ;

$n = 0$ or 1 ;

$p = 0, 1$, or 2 ;

where the sum of $m+n+p$ is from 0 to 5 ;

each M is independently hydrogen or a pharmaceutically-acceptable inorganic or organic counterion;

$A = M$, or

A is a nucleoside residue which is defined as:



and is linked to the phosphate chain via the $5'$ position of the furanose or carbocyclic;

Z is H , F or OR_1 ;

Z' is H , F or OR_2 ;

Y is H , F or OR_3 ;

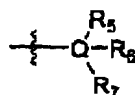
Y' is H , F or OR_4 ;

R_1 , R_2 , R_3 , and R_4 are independently H or a residue according to Formulas II and/or III;

(46)

provided that when $A=M$, at least one of Y' and Z' equals $OQ(R_5R_6R_7)$ under the definition of Formula II; or Y' and Z' taken together form a ring as defined in Formula III; further provided that when A is a nucleoside, at least one of Y , Y' , Z , or Z' equals $OQ(R_5R_6R_7)$ under the definition of Formula II; or either Y and Z taken together, or Y' and Z' taken together form a ring as defined in Formula III; D_1 and D_2 are independently O or C;

Formula II



wherein:

Q is a carbon atom;

R_5 , R_6 , and R_7 are independently H, F, alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl, substituted aralkyl, or heterocyclic moiety, or

R_5 and R_6 are taken together to form a carbocyclic or heterocyclic ring of 4 to 7 members, such that the moiety defined according to Formula II when attached to the oxygen is an ether; or

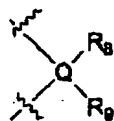
R_5 and R_6 are taken together as oxygen or sulfur doubly bonded to Q , and R_7 is alkyl, cycloalkyl, aralkyl, substituted aralkyl, aryl, or a heterocycle of 4 to 7 members, such that the moiety defined according to Formula II when attached to the oxygen is an ester or thioester; with the provision that when R_5 and R_6 are taken together as oxygen, and $A=M$, and X_1 = oxygen, then R_7 is not benzoylbenzoyl; or

R_5 and R_6 are taken together as oxygen or sulfur doubly bonded to Q , and R_7 is amino or mono- or disubstituted amino, where the substituents are alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl, or substituted aralkyl, or where the substituents on nitrogen form a heterocyclic ring of 4 to 7 members such that the moiety according to Formula II when attached to the oxygen is a carbamate or thiocarbamate; or

R_5 and R_6 are taken together as oxygen or sulfur doubly bonded to Q , and R_7 is alkoxy, cycloalkoxy, aralkyloxy, aryloxy, substituted aralkyloxy, or substituted aryloxy, such that the moiety according to Formula II when attached to the oxygen is a carbonate or thiocarbonate;

(47)

Formula III



wherein R_1 and R_2 and/or R_3 and R_4 are taken together to form Q;

Q is a carbon atom;

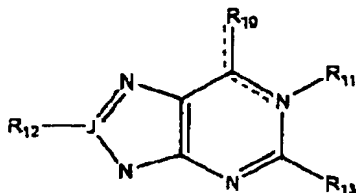
R_8 and R_9 are taken together as oxygen or sulfur doubly bonded to Q to form a cyclical carbonate or thiocarbonate; or R_8 and R_9 can be taken together to form a ring of 4 to 7 members, with or without substituents, with or without unsaturation and with or without heteroatoms in the ring, with the provision that when $A = M$, and $X_1 = \text{oxygen}$, said ring can have no more than two nitro groups as substituents or

R_8 is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aralkyl, substituted aralkyl, aryl, or heterocycle;

R_9 is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aralkyl, substituted aralkyl, aryl, heterocycle, alkyloxy, cycloalkyloxy, aralkyloxy, substituted aralkyloxy, aryloxy, or substituted aryloxy, such that Q is part of an acetal-, ketal- or ortho ester moiety;

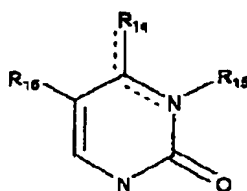
B and B' are independently a purine or a pyrimidine residue according to Formulas IV or V which is linked to the sugar via the 9- or 1- position, respectively;

Formula IV



(48)

Formula V



wherein:

R_{10} and R_{14} are independently hydroxy, oxo, amino, mercapto, alkylthio, alkyloxy, aryloxy, alkylamino, cycloalkylamino, aralkylamino, arylamino, diaralkylamino, diarylamino, N-alkyl-N-aryl amino, or dialkylamino, where the alkyl and/or aryl groups are optionally linked to form a heterocycle; or

R_{10} and R_{14} are independently acylamino, according to Formula VI; or

when R_{10} or R_{14} has as its first atom nitrogen, R_{10} and R_{11} or R_{14} and R_{15} are taken together to form a 5-membered fused imidazole ring (etheno compounds), optionally substituted on the imidazole ring of the etheno-compound with a substituted- or unsubstituted- alkyl, cycloalkyl, aralkyl, or aryl moiety, as described for R_5 - R_9 above;

J is carbon or nitrogen, with the provision that when J is nitrogen, R_{12} is not present;

R_{11} is hydrogen, O (adenine 1-oxide derivatives) or is absent (adenine derivatives);

when present, R_{12} is hydrogen, alkyl, azido, amino, alkylamino, arylamino or aralkylamino, hydroxy, alkoxy, aryloxy or aralkyloxy, sulfhydryl, alkylthio, arylthio or aralkylthio, or ω -X(C₁₋₆alkyl)G-, wherein X is substituted- or unsubstituted- amino, mercapto, hydroxy or carboxyl and G is chosen from -O- (to give an ether), -S- (to give a thioether), -NR₁₈- (to give an amine), -N(CO)R₁₈- (to give an amide), or N(CO)OR₁₈- (to give a carbamate);

R_{13} is hydrogen, chlorine, fluorine, hydroxy, amino, monosubstituted amino, disubstituted amino, alkylthio, trifluoroalkylthio, arylthio, or aralkylthio, where the substituent on sulfur contains up to a maximum of 20 carbon atoms, with or without unsaturation;

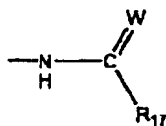
R_{15} is hydrogen, or acyl (e.g. acetyl, benzoyl, phenylacetyl, with or without substituents);

R_{16} is hydrogen, alkyl (such as methyl), halo, aryl, aralkyl, alkenyl, substituted alkenyl, alkynyl, or substituted alkynyl;

preferably at least one of B or B' is a purine; more preferably at least one of B or B' is an adenine;

(49)

Formula VI



wherein:

W is oxygen or sulfur;

R₁ is amino or mono- or disubstituted amino such that the moiety according to Formula VI is a urea or thiourea; or

R₁₇ is alkoxy, aralkyloxy, aryloxy, substituted aralkyloxy, or substituted aryloxy, such that the moiety according to Formula VI is a carbamate or thiocarbamate; or

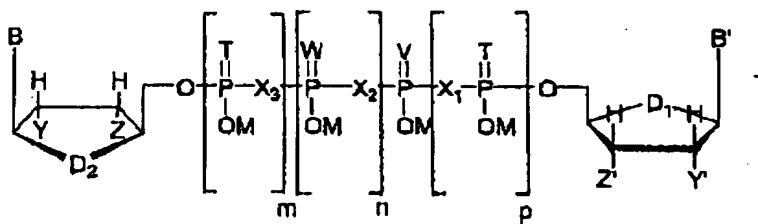
R₁₇ is alkyl, cycloalkyl, aralkyl, or aryl, with or without substituents or heteroatoms, such that the moiety according to Formula VI is an amide; and

R₁₂ is alkyl, cycloalkyl, aralkyl, or aryl, with or without substituents or heteroatoms.

The furanosyl moieties independently can be in the D-configuration or in the L-configuration, with the D-configuration preferred. When D₁ and/or D₂ are oxygen, the furanose is preferably in the β-configuration and most preferably the furanose is in the β-D-configuration.

Preferred compounds of general Formula 1 are molecules whose structures fall within the definitions of Formula 1a:

Formula Ia



(50)

wherein:

M= H, or pharmaceutically-acceptable salt of this acid;

Z is H, or OR₁;

Z' is H, or OR₃;

Y is H, or OR₂;

Y' is H, or OR₄;

provided that at least one of Y, Y', Z, or Z' equals OQ(R₅R₆R₇) under the definition of Formula II; or Y and Z taken together, and/or Y' and Z' taken together form a ring as defined in Formula III;

D₁ =O;

D₂ =O or C;

at least one of B or B' is an adenine residue according to Formula IV; and

the sum of m+n+p is 3.

The most preferred compounds falling within Formula Ia, because of ease of synthesis and isolation, are those in which T = V = W = X₁ = X₂ = X₃ = oxygen.

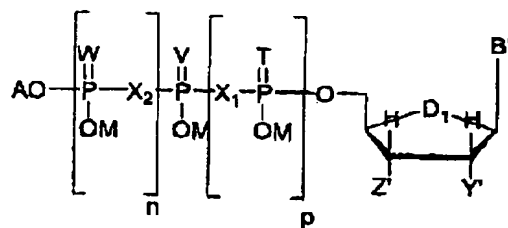
Preferred ether compounds of Formula Ia are those wherein D₁=D₂=O, B=B'=adenine, and R₁, R₂, R₃, and R₄ are independently H or CR₅R₆R₇, wherein R₅=R₆=H, and R₇= alkyl, aryl or arylalkyl, provided at least one of Y, Y', Z, and Z' is equal to OCR₅R₆R₇. For ether examples, most preferred compounds are selected from the group consisting of di-5'-[(2'-O-benzyl)adenosine] tetraphosphate, di-5'-[(3'-O-benzyl)adenosine] tetraphosphate, di-5'-[(2',3'-di-O-benzyl)adenosine] tetraphosphate, di-5'-[(2'-O-phenylethyl)adenosine] tetraphosphate, di-5'-[(3'-O-phenylethyl)adenosine] tetraphosphate, and di-5'-[(2',3'-di-O-phenylethyl)adenosine] tetraphosphate. Preferred ether compounds can also be selected from the group consisting of: P¹-5'-(2'-O-benzyl)adenosine-P⁴-5''-adenosine tetraphosphate, P¹-5'-(3'-O-benzyl)adenosine-P⁴-5''-adenosine tetraphosphate, P¹-5'-(2'-O-benzyl)adenosine-P⁴-5''-(3''-O-benzyl)adenosine tetraphosphate, P¹-5'-(2'-O-phenylethyl)adenosine-P⁴-5''-adenosine tetraphosphate, P¹-5'-(3'-O-phenylethyl)adenosine-P⁴-5''-adenosine tetraphosphate, and P¹-5'-(2'-O-phenylethyl)adenosine-P⁴-5''-(3''-O-phenylethyl)adenosine tetraphosphate.

(51)

Preferred ester compounds of Formula Ia are those wherein $D_1=D_2=O$, $B=B'=\text{adenine}$, and R_1, R_2, R_3 , and R_4 are independently H or $CR_5R_6R_7$, wherein R_5 and R_6 are taken together as oxygen, and $R_7=\text{alkyl, aryl or arylalkyl}$, provided at least one of Y, Y', Z , and Z' is equal to $OCR_5R_6R_7$. For example, preferred ester compounds are selected from the group consisting of: di-5'-[(2'-O-benzoyl)adenosine] tetraphosphate, di-5'-[(3'-O-benzoyl)adenosine] tetraphosphate, di-5'-[(2',3'-di-O-benzoyl)adenosine] tetraphosphate, di-5'-[(2'-O-phenylacetyl)adenosine] tetraphosphate, di-5'-[(3'-O-phenylacetyl)adenosine] tetraphosphate, and di-5'-[(2',3'-di-O-phenylacetyl)adenosine] tetraphosphate. Other preferred ester compounds are selected from the group consisting of $P^1\text{-}5'\text{-(}2'\text{-O-benzoyl)adenosine-}P^4\text{-}5''\text{-adenosine tetraphosphate}$, $P^1\text{-}5'\text{-(}3'\text{-O-benzoyl)adenosine-}P^4\text{-}5''\text{-adenosine tetraphosphate}$, $P^1\text{-}5'\text{-(}2'\text{-O-benzoyl)adenosine-}P^4\text{-}5''\text{-(}3''\text{-O-benzoyl)adenosine tetraphosphate}$, $P^1\text{-}5'\text{-(}2'\text{-O-phenylacetyl)adenosine-}P^4\text{-}5''\text{-adenosine tetraphosphate}$, $P^1\text{-}5'\text{-(}3'\text{-O-phenylacetyl)adenosine-}P^4\text{-}5''\text{-adenosine tetraphosphate}$, and $P^1\text{-}5'\text{-(}2'\text{-O-phenylacetyl)adenosine-}P^4\text{-}5''\text{-(}3''\text{-O-phenylacetyl)adenosine tetraphosphate}$.

Other preferred compounds of Formula I are molecules whose structures fall within the definitions of Formula Ib:

Formula Ib



wherein:

$A = M$;

X_1 and $X_2 = O$;

T, V , and $W = O$;

$M = H$ or a pharmaceutically-acceptable salt of this acid;

Y' is H , or OR_4 ;

(52)

Z' is H, or OR₃;

with the provision that at least one of R₃ or R₄ is a residue according to Formula II;
or that R₃ and R₄ taken together form a ring as defined in Formula III;

D₁ = O or C;

B' is an adenine residue according to Formula IV; and

the sum of n + p is 2.

The most preferred compounds falling within Formula Ib, because of ease of synthesis and isolation, are those in which T = V = W = X₁ = X₂ = X₃ = oxygen.

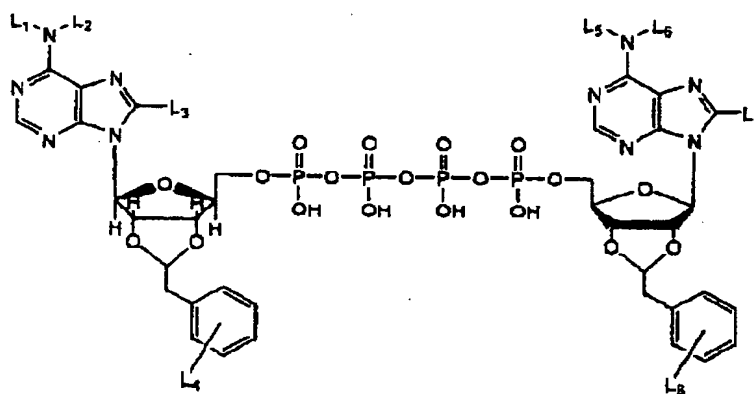
Preferred ether compounds of Formula Ib are those wherein D₁=O, B'=adenine, and R₃=R₄=H, alkyl, aryl or arylalkyl, provided that one of R₃ and R₄ is not H, further provided at least one of Y' and Z' equals to OR₃ or OR₄. For example, preferred compounds are selected from the group consisting of 5'-(2'-O-benzyl)adenosine triphosphate, 5'-(3'-O-benzyl)adenosine triphosphate, 5'-(2',3'-di-O-benzyl)adenosine triphosphate, 5'-(2'-O-phenylethyl)adenosine triphosphate, 5'-(3'-O-phenylethyl)adenosine triphosphate, and 5'-(2',3'-di-O-phenylethyl)adenosine triphosphate.

Preferred ester compounds of Formula Ib are those wherein D₁=O, B=B'=adenine, and R₃ and R₄ are independently H or CR₅R₆R₇, provided at least one of Y' and Z' equals to OCR₃R₄R₁, wherein R₅ and R₆ are taken together as oxygen, and R₇=alkyl, aryl or arylalkyl. For example, preferred compounds are selected from the group consisting of: 5'-(2'-O-benzoyl)adenosine triphosphate, 5'-(3'-O-benzoyl)adenosine triphosphate, 5'-(2',3'-di-O-benzoyl)adenosine triphosphate, 5'-(2'-O-phenylacetyl)adenosine triphosphate, 5'-(3'-O-phenylacetyl)adenosine triphosphate, and 5'-(2',3'-di-O-phenylacetyl)adenosine triphosphate.

(53)

Other preferred compounds of Formula 1 are molecules whose structures fall within the definitions of Formula 1c:

Formula 1c



wherein L_1 , L_2 , L_5 and L_6 are independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_4 alkyl, phenyl, C_1 - C_{12} acyl and benzoyl;

L_3 and L_7 are independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl, phenyl, C_1 - C_6 alkylthio, CF_3 , CF_2CF_3 , and $-N_3$; and

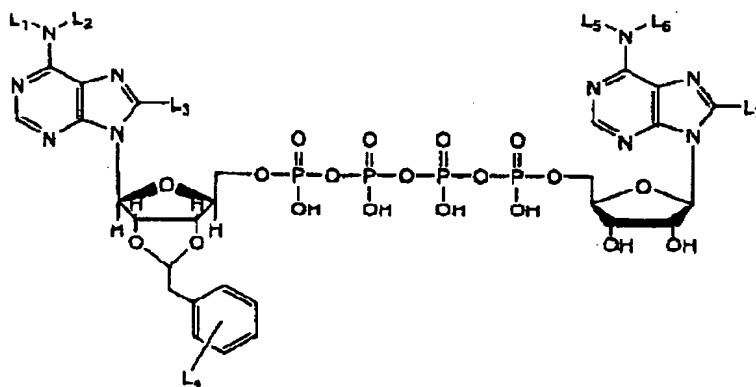
L_4 and L_8 are independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_3 alkylthio, CF_3 , CF_2CF_3 , $-CN$ and $-N_3$.

A preferred compound of Formula 1c is that wherein $L_1 = L_2 = L_3 = L_4 = L_5 = L_6 = L_7 = L_8 = H$.

(54)

Other preferred compounds of Formula I are molecules whose structures fall within the definitions of Formula Id, or a 2'-ester or ether thereof, or 3'-ester or ether thereof:

Formula Id



wherein L_1 , L_2 , L_3 and L_4 are independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_4 alkyl, phenyl, C_1 - C_{12} acyl and benzoyl;

L_3 and L_7 are independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl, phenyl, C_1 - C_6 alkylthio, CF_3 , CF_2CF_3 , and $-N_3$; and

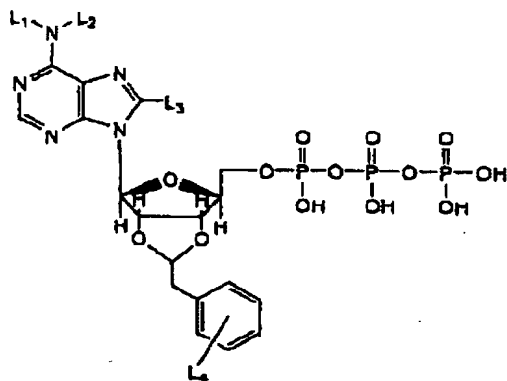
L_4 is selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_3 alkylthio, CF_3 , CF_2CF_3 , $-CN$ and $-N_3$.

A particularly-preferred compound of Formula Id is one wherein $L_1 = L_2 = L_3 = L_4 = L_5 = L_6 = L_7 = H$.

(55)

Further preferred compounds of Formula 1 are molecules whose structures fall within the definitions of Formula 1e:

Formula 1e



wherein L_1 and L_2 are independently selected from the group consisting of H, C_1 - C_4 alkyl, phenyl, C_1 - C_{12} acyl and benzoyl;

L_3 is selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl, phenyl, C_1 - C_6 alkylthio, CF_3 , CF_2CF_3 , and $-N_3$; and

L_4 is selected from the group consisting of H, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_3 alkylthio, CF_3 , CF_2CF_3 , $-CN$ and $-N_3$.

A preferred compound of Formula 1e is that wherein $L_1 = L_2 = L_3 = L_4 = H$.

In general, alkyl groups include 1 to 8 carbons, either straight chained or branched, with or without unsaturation and with or without heteroatoms;

cycloalkyl groups include from 3 to 8 carbons, with or without unsaturation, and with or without heteroatoms.

aralkyl groups include from 1 to 5 carbons in the alkyl portion, and with monocyclic or polycyclic moieties from 4 to 8 carbons per ring, with or without heteroatoms in the aryl portion;

aryl groups include cyclic moieties from 4 to 10 carbons, with or without heteroatoms; and these groups may or may not bear substituents;

(56)

Unless otherwise constrained by a limitation of the alkyl group, alkyl can optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from the group consisting of hydroxy, (C₁₋₃) alkoxy, trifluoromethyl, (C₁₋₃)thioalkyl, halo, acyl, acyloxy, amino, aminoacyl, acylamino, alkoxycarbonyl, carboxyl, cyano, phenyl optionally substituted with 1 to 2 halo atoms and trifluoromethyl.

Unless otherwise constrained by the definition for the individual substituent, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, and heterocyclic groups can be optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heteroaryl, heterocyclic, aralkyl, alkoxy, aryloxy, halo, nitro, hydroxy, amino, acyl, acyloxy, aminoacyl, acylamino, carboxy, cyano, alkoxycarbonyl, thioalkyl, thiophenyl and the like. Preferred substituents include alkyl, alkoxy, halo, cyano, nitro, hydroxy, trihalomethyl, thioalkyl, and amino.

Substituents on the foregoing groups can be, but are not limited to, hydroxy, nitro, methoxy, fluoro, chloro, bromo, iodo, methyl, ethyl, propyl, butyl, benzyl, thioalkyl, alkoxy, carboxyl, cyano, amino, substituted amino, trifluoromethyl, phenyl, cyclopropyl, cyclopentyl, and cyclohexyl.

Preferred heteroatoms are oxygen, nitrogen, and sulfur, with oxygen being most preferred.

The present invention also encompasses non-toxic pharmaceutically acceptable salts of the above nucleotide and dinucleotide derivatives such as, but not limited to, alkali metal salts such as lithium, sodium or potassium salts, or alkaline earth metal salts such as magnesium or calcium salts; or ammonium or mono-, di-, tri- or tetraalkyl ammonium salts, such as NH_4^+ , NEH_3^+ , NE_2H_2^+ , NE_3H^+ , or NE_4^+ (wherein E is C₁₋₄ alkyl) salts.

Pharmaceutically acceptable salts are salts that retain the desired biological activity of the parent compound and do not impart undesired toxicological effects. Preferred counterions are monovalent ions such as sodium, lithium or potassium.

The present invention also further encompasses non-toxic pharmaceutically acceptable esters and amides of the above nucleotide and dinucleotide derivatives such as, but not limited to, acetate esters or acetamides; formate esters or formamides, benzoate esters or benzamides, or pentanoate esters or pentanamides.

(57)

Methods of Preparing the Compounds

The compounds of the present invention can be conveniently synthesized by those skilled in the art using well-known chemical procedures. Mononucleoside mono-, di- and triphosphates, phosphoric acid derivatives and imidotriphosphates can be obtained from commercial sources or synthesized from the nucleoside using a variety of phosphorylation reactions found in the chemical literature. Symmetrical and unsymmetrical dinucleotide polyphosphates can be prepared by activation of a nucleoside mono-, di- or triphosphate with a coupling agent such as, but not limited to, dicyclohexylcarbodiimide or 1,1'-carbonyldiimidazole, followed by condensation with another nucleoside mono-, di-, or triphosphate, which can be the same as or different from the activated moiety. Activation of nucleoside triphosphates with dicyclohexylcarbodiimide gives a cyclical trimetaphosphate as the activated species, which can react with a variety of nucleophiles to install unique substituents on the terminal phosphate of a triphosphate.

The compounds of the present invention can be prepared by derivatization or substitution at the level of the nucleoside, followed by phosphorylation and condensation as previously described; the reactions can alternatively be carried out directly on the preformed mono- or dinucleotides.

In Formulas Ia and Ib, the substituents at Y', Z', Y, and Z generally are, but are not limited to, alcohols, ethers, esters, carbamates, carbonates, or acetals where the substituents on oxygen are generally described by Formula II and/or Formula III. The substituents can be introduced as follows:

Ethers can be readily prepared by reacting a hydroxyl group of the furanose in a nucleoside with an alkylating agent in the presence of a suitable base in an appropriate solvent.

Esters can be readily prepared by reacting a hydroxyl group of the furanose in a nucleoside or nucleotide with an activated form of an appropriate organic acid, such as an acid halide or acid anhydride in the presence of an organic or inorganic base. Alternately, a suitable coupling reagent such as dicyclohexylcarbodiimide, or 1,1'-carbonyldiimidazole can be used to activate the organic acid to achieve similar results.

Carbamates or thiocarbamates can be most conveniently prepared by reaction of a hydroxyl group of the furanose in a nucleoside or nucleotide with any of a number of commercially available isocyanates or isothiocyanates, respectively, in an inert solvent.

(58)

Alternately, when a desired isocyanate or isothiocyanate is not obtainable from commercial sources, it can be prepared from the corresponding amine by the use of phosgene or thiophosgene, or a chemical equivalent, respectively.

Carbonates or thiocarbonates can be synthesized by reacting the hydroxyl group of a furanose in a nucleoside or nucleotide with an appropriate haloformate in the presence of an organic or inorganic base.

Nucleosides can be converted into nucleotide monophosphates using phosphorous oxychloride in trimethyl phosphate. Hydrolysis and workup, followed by chromatographic purification gives the corresponding monophosphate derivatives. Monophosphates can be further modified to give di- or triphosphates, phosphonic anhydride derivatives, phosphonamide derivatives, dinucleotide polyphosphates, dinucleotide phosphonate/phosphate anhydrides, or dinucleotide imidophosphate derivatives using literature procedures.

In Formulas I, Ia and Ib, the substituents at Y' and Z', and/or Y and Z, are optionally taken together to form acetals, ketals or orthoesters. Acetals and ketals can be readily prepared by reaction of adjacent 2'- and 3'- hydroxyl groups of the furanose in an appropriate nucleoside or nucleotide with an aldehyde or ketone, or their chemical equivalents, respectively, in the presence of an acid catalyst. Particularly advantageous is to use an organic acid such as formic acid, which can effect the transformation without completely affecting the integrity of the rest of the molecule. Alternately, strong acids such as trichloroacetic, p-toluenesulfonic, methanesulfonic and the like can be employed in catalytic amounts, in conjunction with inert solvents. In some cases it is preferable to use a strong acid in combination with another acid such as formic acid.

Similarly, cyclical orthoesters can be prepared by reaction of adjacent 2'- and 3'- hydroxyl groups of a furanose with an acyclic orthoester in the presence of an acid.

When the nucleoside or nucleotide to be derivatized is a purine that contains a 6-amino functionality or is a pyrimidine that contains a 4-amino functionality, it can be converted to the respective urea or thiourea by treatment with isocyanates or isothiocyanates, respectively, as was previously described for carbamates or thiocarbamates of the 2'- or 3'- hydroxyls and/or 2'' or 3'' hydroxyls of the furanose rings. It has been found that reactions of the amino group with isocyanates or isothiocyanates can be carried out in

(59)

the presence of the hydroxyl groups of the furanose, by appropriate manipulation of the stoichiometry of the reaction.

All of the derivatization reactions described can be carried out on preformed dinucleotide polyphosphates, which result in multiple products. Relative product ratios depend upon reaction stoichiometry and on whether multiple reactive groups are present. When multiple products are obtained, these can be conveniently separated by the use of preparative reverse-phase high performance liquid chromatography (HPLC). Particularly advantageous is the use of C18 or phenyl reverse phase columns, in conjunction with gradients that start with ammonium acetate buffer and end with methanol. The use of a buffer provides for nucleotide stability and improved peak shape of the eluting products and the use of methanol allows for effective desorption of these lipophilic compounds from the column. Furthermore, the use of ammonium acetate buffer solutions in conjunction with methanol allows the chromatographed products to be isolated following evaporation and lyophilization of the volatile salt.

While separation of multiple products can be done by HPLC, another strategy to increase the yield of desired product from a reaction sequence is to first introduce protecting groups into nucleoside- or nucleotide- starting materials. This strategy can produce materials, which have a single reactive functionality available for reaction with a subsequent reagent. Protecting groups can be introduced on preformed dinucleotide polyphosphates, or alternately, can be carried out on nucleoside mono-, di-, or triphosphates. These materials can be purified by chromatography or other means. Further functionalization, followed by deprotection leads to a selectively-functionalized product. This new material can be used in further condensation reactions, or can be the end product desired in the sequence.

Those having skill in the art will recognize that the starting materials can be varied and additional steps employed to produce compounds encompassed by the present invention. In some cases protection of certain reactive functionalities may be necessary to achieve some of the above transformations. In general the need for such protecting groups will be apparent to those skilled in the art of organic synthesis as well as the conditions necessary to attach and remove such groups.

Methods of Administration

The active compounds disclosed herein are administered to a painful area of a patient by any suitable means, but are preferably introduced by administering a liquid or gel

(60)

suspension of the active compound in the form of injection, drops, spray, foam or gel. Alternatively, liposomes containing the active compounds may be applied to the painful area to reduce pain. Further, the active compounds may be infused into the painful area via a pump-catheter system. Another embodiment of the present invention involves the active compound contained within a continuous or selective-release device, for example, membranes such as, but not limited to, those employed in the Ocuser™ System (Alza Corp., Palo Alto, CA). As an additional embodiment, the active compounds can be contained within, carried by, or attached to contact lenses that are placed on the eye, or adhesive bandages, gauzes or sponges placed on skin or an exposed layer of cells. Another embodiment of the present invention involves an active compound of this invention placed on or within a swab or sponge that can be used to apply the pain-reducing material to the painful area. Another embodiment of the present invention comprises the active compound contained within a liquid spray or foam, which can be applied to the painful area. Another embodiment of the present invention involves an injection of the active compound directly into the painful area, or onto or under the surface of the painful area.

In another embodiment of the present invention the active compound is formulated for vaginal administration. Pessaries, tampons, sponges, creams, gels, pastes, foams or sprays containing in addition to the active compound such carriers as are known in the art to be appropriate are included in this embodiment of the invention.

In a further embodiment of the present invention the active compound is formulated for administration as a suppository. A low melting wax, such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter is first melted and the active compound is homogeneously dispersed. The molten homogeneous mixture is then poured into conveniently sized molds, and then allowed to cool and solidify.

The quantity of the active compound included in the pharmaceutical composition of the present invention is an amount that is effective in reducing pain. Actual dosage levels of active compounds in the pharmaceutical compositions of this invention can be varied so as to obtain an amount of the active compound(s) that is effective to achieve the desired therapeutic response for a particular patient given that particular composition and mode of administration. The selected dosage level will depend upon the activity of the particular compound, the route of administration, the severity of the condition being treated and the condition and prior medical history of the patient being treated. However, it is generally

(61)

known to those skilled in the art to start doses of the compound at levels lower than required to achieve the desired therapeutic effect and to gradually increase the drug dosage until the desired effect is achieved. The dosage amount is preferably an amount sufficient to achieve dissolved concentrations of the active compound in the painful area of the subject from about 10^{-10} to about 10^{-1} moles/liter, and more preferably from about 10^{-6} to about 10^{-1} moles/liter, in order to treat or significantly diminish the pain response in that area. If desired, the effective daily dose can be divided into multiple doses for purposes of administration; consequently, single dose compositions may contain such amounts or submultiples thereof to make up the daily dose.

A topical solution containing an active compound optimally contains a physiologically compatible vehicle, as those skilled in the dermal and ophthalmic art can select using conventional criteria. The vehicles are selected from the known ophthalmic and cutaneous vehicles which include, but are not limited to, saline solutions, water, polyethers such as polyethylene glycol, polyvinyls such as polyvinyl alcohol and povidone, cellulose derivatives such as methylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose, petroleum derivatives such as mineral oil and white petrolatum, animal fats such as lanolin, polymers of acrylic acid such as carboxypolymethylene gel, vegetable fats such as peanut oil, polysaccharides such as dextrans, glycosaminoglycans such as sodium hyaluronate, and salts such as sodium chloride and potassium chloride.

In addition to the above listed methods of administration, the following various methods can be used for administering effective amounts of a compound of Formula I for pain relief via either topical or systemic routes of administration. One such means of administration is by inhalation of an aerosol suspension of respirable particles comprising a pharmaceutically effective amount of the active compound. The active compound can directly act on a painful area on the surface of the lungs or be absorbed into the bloodstream via the lungs, and subsequently diminish the pain in a painful area of the body. The respirable particles may be liquid or solid, with a particle size sufficiently small to pass through the mouth and larynx upon inhalation; in general, particles ranging from about 1 to 10 microns in diameter, but more preferably 1-5 microns in diameter are considered respirable. Alternatively, the active compound can directly act on a painful area on the surface of the throat, oropharynx, or upper airway by inhalation of larger particles comprising active compound(s). When the particle size of the composition is chosen in the

(62)

range from about 10 to 200 microns in diameter, but more preferably 20 to 100 microns in diameter, the particles and active component are deposited onto the epithelial layers of the throat and upper airway, providing a method for relieving pain in those areas.

A further method may be by nasal administration. The solutions or suspensions of active compound(s) are applied directly to the nasal cavity by conventional means, for example, with a dropper, pipette or spray. The formulation may be provided in single or in multidose forms. In the case of dosing by a dropper or pipette, an appropriate, predetermined volume of the solution or suspension may be administered. Alternately, a spray may be delivered, for example, by means of a metered, atomizing spray pump or other known methods such as by inhalation of a mist comprising the active material, as generated by a spray bottle.

Means of administering the active compounds to the eyes of a subject comprises administering a liquid/liquid suspension or other pharmaceutically acceptable formulation in the form of eye drops or eyewash to the eye(s) of a subject in need of such treatment. Alternatively, nasal drops of a liquid formulation, or a nasal spray of respirable particles that the subject inhales can be used to treat painful areas of the nose, nasal passageways or sinuses. Liquid pharmaceutical compositions of the active compound for use in a nasal spray, nasal drops or eye drops may be prepared by combining the active compound with a suitable vehicle, such as sterile pyrogen-free water or sterile saline by techniques known to those skilled in the art.

Means of oral administration of active compound comprises pharmaceutical compositions containing an active compound or compounds in the form of tablets, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsions, hard or soft capsules, syrups or elixirs. Compositions intended for oral use can be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in admixture with nontoxic pharmaceutically acceptable excipients that are suitable for the manufacture of tablets. These excipients include, for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic

(63)

acid; binding agents, for example, starch, gelatin or acacia; and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets can be uncoated or coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate can be employed. Formulations for oral use can also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example, peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

Administration of an active compound to relieve pain in a subject may also be in the form of a suppository comprising the active compound, such that a therapeutically effective amount of the compound diminishes the pain in an area of a subject in need of such pain relief.

Administration of the active compound via direct intra-operative instillation of a gel, cream, or liquid suspension of a therapeutically effective amount of the active compound is another embodiment of this invention. The active compound may be applied to an area requiring analgesia during pre-operative, operative and/or post-operative procedures via a suitable delivery method. The active compound, formulated with an acceptable carrier as is known in the art to be appropriate, would be delivered either by a single administration, or using a continuous or selective-release device. Such devices may be, but are not limited to, syringes, sprayers, adhesive bandages, sponges or swabs.

The method of the present invention can be used with other therapeutic and adjuvant agents commonly used to reduce pain, thus enhancing the effects of the therapeutic agents and adjunctive agents. Examples of other therapeutic agents used in the treatment of pain include opioids (Morphine, Fentanyl), sodium channel blockers (Novocaine, Lidocaine), NSAIDS (aspirin, ibuprofen) and COX2 inhibitors (Vioxx, Celebrex).

High doses are sometimes required for therapeutic agents to achieve the desired levels of analgesic response, but high drug doses are often associated with a greater frequency of dose-related adverse effects. Thus, combined use of the compounds of the present invention with other therapeutic agents commonly used to treat pain may allow the use of lower doses of other pain-relieving agents to achieve similar or reduced levels of pain in a subject in need of such treatment; this combination therapy may also reduce the

(64)

frequency of adverse side effects associated with long-term administration of such agents. Thus, another advantage of the use of the compounds in this invention may be to reduce the number and/or severity of such side effects as tolerance, dependence, constipation, respiratory depression, sedation, and/or gastrointestinal side effects from drugs used to treat pain.

It is understood that the foregoing detailed description and accompanying examples are merely illustrative and are not to be taken as limitations upon the scope of the invention, which is defined solely by the appended claims and their equivalents.

Various changes and modifications, including without limitation those relating to the chemical structures, substituents, derivatives, intermediates, syntheses, formulations and/or methods of use of the invention, may be made without departing from the spirit and scope thereof.

EXAMPLES

Example 1. Effects of AP4AmA in the Hotplate Assay for Acute Pain in Mice

The action of P¹-5'-[2'-(O)-,3'-(O)-(benzyl)methylenedioxy]adenosine-P⁴-5''-adenosine tetraphosphate, (AP4AmA; AP₄A-2', 3'-mono-acetal with phenylacetaldehyde) on mice in the hotplate model illustrates the analgesic effect of compounds of Formula I. The temperature of the hot plate was set at 55 degrees Celsius. Animals were administered subcutaneously AP4AmA or saline into the dorsal aspect of both hind paws in a volume of 20 microliters. This administration occurred 5 minutes prior to placement on the hotplate. Morphine was administered subcutaneously into the back nape of the mouse's neck in a volume of 10 mL/kg.

The time to hindpaw lick was used as the efficacy endpoint. If the animals did not lick their hindpaws after 36 seconds then they were considered to be fully protected to the hotplate induced algesia. The raw averages were then converted to a maximum percent effect, MPE%, by normalizing the response to vehicle as baseline and 36 seconds as fully protected.

Figure 1 shows the antinociceptive effect of administration of AP4AmA (AP₄A-2', 3'-monoacetal with phenyl-acetaldehyde) and morphine in the mouse in a preclinical model of acute nociception (the hotplate model). The results clearly illustrate a dose dependent pharmacological effect of AP4AmA in increasing the time to hindpaw lick, maximal percent effect, in the hotplate. This effect is statistically equivalent to morphine at the highest dose

(65)

of AP4AmA and statistically significant from vehicle control. This example demonstrates that compounds of Formula 1 are effective in treating or preventing acute pain.

Example 2. Effects of AP4AmA on the Abdominal Constriction Assay for Visceral Pain in Mice

These examples illustrate the effects of AP₄AmA in two similar models of abdominal constriction; acetic acid-induced and phenylbenzoquinone-induced constrictions in mice. The method employed in figure 2A and 23B was a modification of the abdominal constriction test described by Collier et. al (Collier, H. O. et. al, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 32:295-310 (1968)).

Briefly, in Figure 2A, each animal, received an intraperitoneal (i.p.) injection of 0.9% acetic acid in a volume of 10 mL/kg. The mouse was placed in an observation chamber shortly after the acetic acid injection and allowed to explore. Testing started five minutes after the acetic acid injection and consisted of 10 minutes of observation during which the number of abdominal constrictions was counted. Abdominal constriction was defined as a lengthwise stretching of the torso with concave arching of the back. AP₄AmA and vehicle were administered i.p., in a volume of 10 mL/kg, 3 minutes prior to the administration of acetic acid while Morphine was administered i.p., in a volume of 10mL/kg, 25 minutes prior to the administration of acetic acid.

Briefly, in Figure 2B, each animal received an i.p. injection of 0.02% phenylbenzoquinone in a volume of 10 mL/kg. The mouse was placed in an observation chamber shortly after the acetic acid injection and allowed to explore. Testing started five minutes after the acetic acid injection and consisted of 5 minutes of observation during which the number of abdominal constrictions was counted. Abdominal constriction was defined as a lengthwise stretching of the torso with concave arching of the back. AP₄AmA and vehicle were administered i.p., in a volume of 10 mL/kg, 3 minutes prior to the administration of acetic acid while morphine was administered i.p., in a volume of 10 mL/kg, 30 minutes prior to the administration of acetic acid.

The results above clearly illustrate a dose dependent pharmacological effect of AP₄AmA in reducing the abdominal constrictions in both the acetic acid and phenylbenzoquinone-induced constrictions. This effect is not statistically different from morphine at 100 mg/kg AP₄AmA in the acetic acid model and 30 mg/kg AP₄AmA is not

(66)

statistically different from morphine in the phenylbenzoquinone model. This example demonstrates that compounds of Formula I are effective in treating or preventing visceral pain.

Example 3. Effects of AP4AmA on the Formalin Assay for Inflammatory Pain in Mice

This example illustrates the effect of AP4AmA in mice in phase II of the formalin assay for persistent inflammatory pain. In brief, mice were injected 20 microliters of a 5% full strength formalin solution subcutaneously (s.c.) into the dorsal aspect of the right hindpaw. The mice were returned to the observation cage. The mice were injected 10 microliters s.c. into the same dorsal aspect of the right hindpaw with either vehicle or AP4AmA in varying concentrations 10 minutes after the formalin injection. They were returned to the observation cages and the number of times they licked their right hind foot was counted from the 10 minutes to the 30 minutes post formalin administration.

Figure 3 shows the action of AP₄AmA in the mouse in a preclinical model of inflammatory somatic pain (the formalin model, persistent pain phase). The results clearly illustrate a dose dependent pharmacological effect of AP4AmA in reducing the duration of time spent licking the inflamed hind paw. This example demonstrates that compounds of Formula I are effective in treating or preventing inflammatory somatic pain.

Example 4. Effects of AP4AmA on the Spinal Nerve (L5/L6) Ligation Model for Neuropathic Pain in Rats

This example illustrates the effect of AP4AmA in rats in a tactile allodynia model of nerve ligation model described in detail by Kim and Chung (Kim and Chung, *Pain* 50:355-363 (1992)). Mechanical (tactile) allodynia was measured by using electronic calibrated von Frey filaments.

AP4AmA was administered subplantar 60 minutes prior to allodynia testing where as morphine was administered i.p. 60 minutes prior to testing. Figure 5 illustrates that AP4AmA administered in a concentration of 0.03 mg/mL in a volume of 50 microliters directly to the paw can reverse the allodynia in the rat to an equivalent level as morphine administered i.p. at 16 mg/kg.

Figure 4 shows the action of AP₄AmA in the rat in a preclinical model of neuropathic pain (the Spinal Nerve (L5/L6) Ligation model). The results clearly illustrate a

(67)

pharmacological effect of AP4AmA in enhancing the gram force required to induce the rat to withdrawal the allodynic hindpaw. This effect is not statistically different from morphine and significantly different from vehicle control. This example demonstrates that compounds of Formula I are effective in treating neuropathic pain.

The invention, and the manner and process of making and using it, are now described in such full, clear, concise and exact terms as to enable any person skilled in the art to which it pertains, to make and use the same. It is to be understood that the foregoing describes preferred embodiments of the present invention and that modifications may be made therein without departing from the scope of the present invention as set forth in the claims. To particularly point out and distinctly claim the subject matter regarded as invention, the following claims conclude this specification.

(68)

~~pharmaceutically acceptable salt, amide, or ester thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.~~

The present invention relates to a method for reducing pain in a mammal in need of such treatment comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt, amide, or ester thereof in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

The compounds of the present invention can be used alone to treat pain. The compounds of the present invention can also be used in conjunction with other therapeutic agents or adjunctive therapies commonly used to treat pain, thus enhancing the ~~therapeutically desired effect of pain reduction at the area or areas in need of treatment.~~

4. Brief Description of Drawing

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 shows the antinociceptive effect of administration of AP₄AmA (AP₄A-2', 3'-monoacetal with phenyl-acetaldehyde) and morphine in the mouse in a preclinical model of acute nociception (the hotplate model).

Figure 2A shows the antinociceptive effect of administration of AP₄AmA and morphine in the acetic acid induced constriction assay in mice.

Figure 2B shows the antinociceptive effect of administration of AP₄AmA and morphine in the phenylbenzoylquinone induced constriction assay in mice.

Figure 3 shows the action of AP₄AmA in the mouse in a preclinical model of inflammatory somatic pain (the formalin model, persistent pain phase).

Figure 4 shows the action of AP₄AmA in the rat in a preclinical model of neuropathic pain (the Spinal Nerve (L5/L6) Ligation model).

~~DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION~~

The applicants have unexpectedly discovered that compounds of the present invention are useful in treating pain. As shown herein, pharmaceutical compositions containing compounds of the present invention of Formula I have utility in the attenuation of pain signaling and therefore are useful for the treatment or prevention of pain. The method of the present invention does not have many of the deficiencies and side effects of ~~current commercial compounds and fulfills a need in treating pain by new modes or targets.~~

(69)

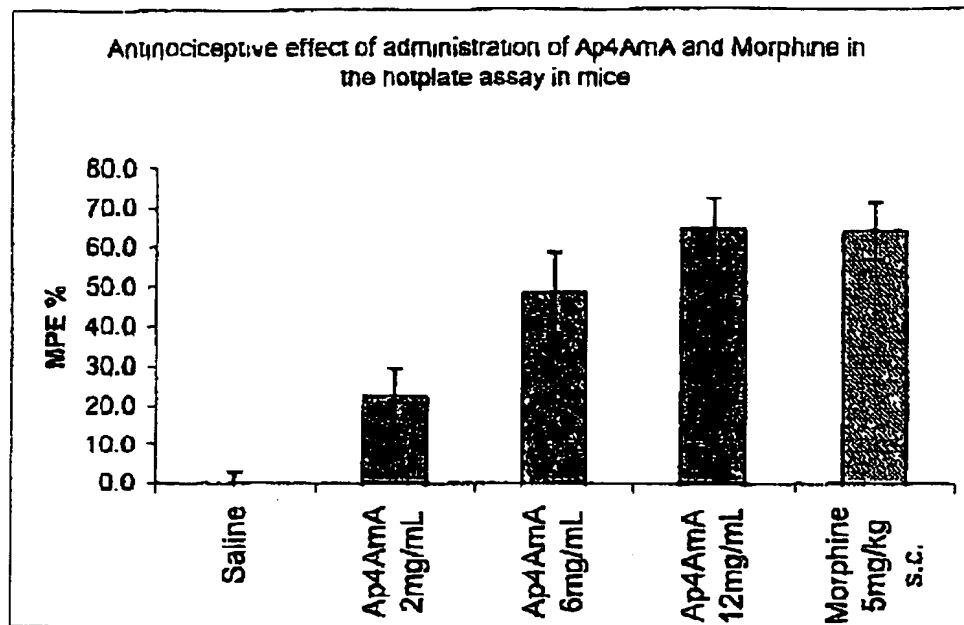


FIGURE 1

(70)

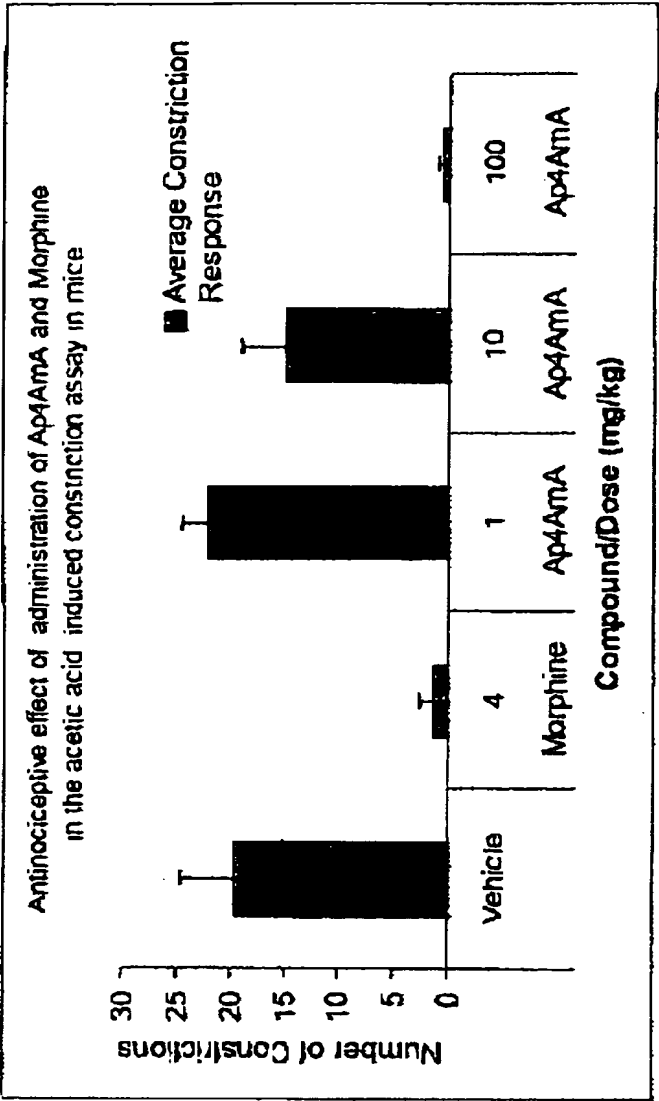


FIGURE 2A

(71)

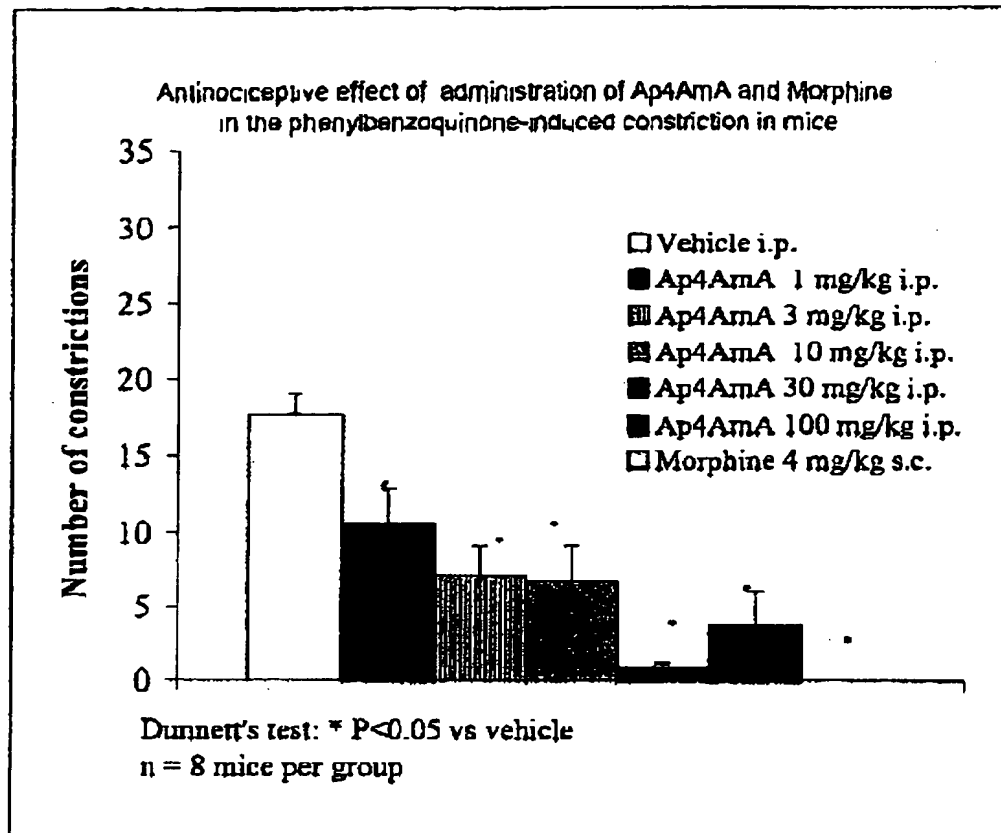


FIGURE 2B

(72)

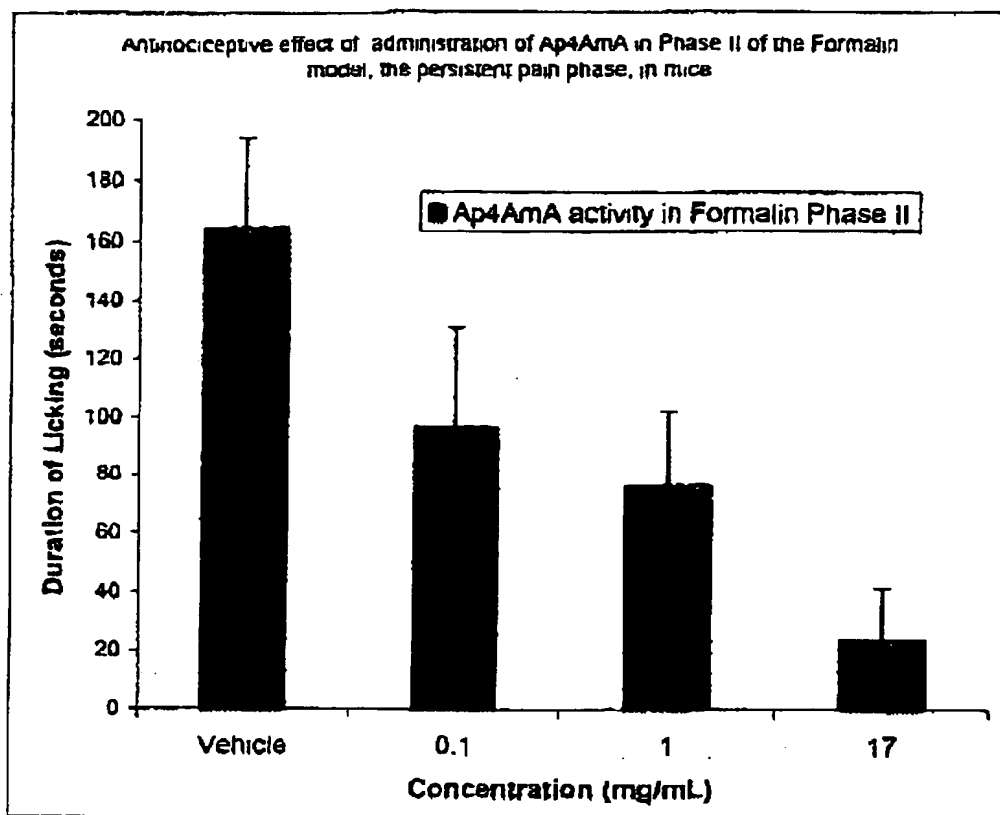


FIGURE 3

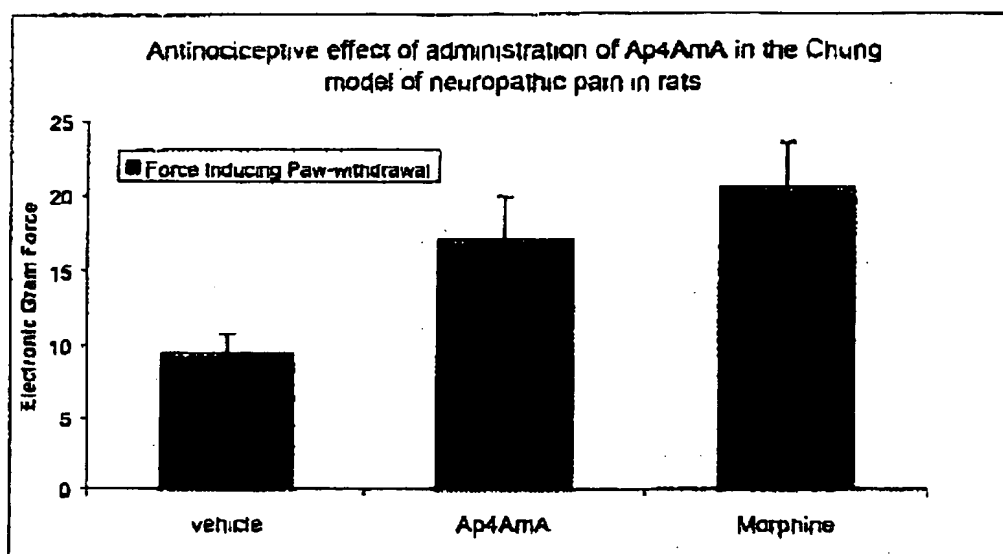


FIGURE 4

(73)

1. Abstract

The present invention is directed to a method of treating pain. The method comprises administering to a subject a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a P2X receptor antagonist. The methods of the present invention are useful in reducing pain, such as traumatic pain, neuropathic pain, organ pain and pain associated with diseases. The P2X receptor antagonists particularly useful for this invention are mononucleoside polyphosphate derivatives or dinucleoside polyphosphate derivatives of general Formula I. The compounds of the present method can be used alone to treat pain. The compounds of the present method can also be used in conjunction with other therapeutic agents or adjunctive therapies commonly used to treat pain, thus enhancing the overall pain-reducing effect in a subject in need of such treatment.

2. Representative Drawing

none